

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

le Titre de Docteur de l'Université de Nancy
MENTION "PHARMACIE"

PAR

Fernand VARENNE

PHARMACIEN

né le 12 Octobre 1924, à PORT-LYAUTEY (MAROC)

Sur la Lipémie, la Cholestérolémie et la Phospholipémie dans certains Etats Pathologiques (Etude analytique et statistique)

Soutenue le

1957, devant la Commission d'Examen

Président

M. le Doyen F. KAYSER

Juges

M. A. MEUNIER, Professeur

M^{lle} S. BESSON, Maître de Conférences

Adjoints au Jury

M. P. KISSEL, Professeur à la Faculté de Médecine

M. L. MATHIEU, Chargé de Cours à la Faculté de Médecine

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

le Titre de Docteur de l'Université de Nancy
MENTION " PHARMACIE "

PAR

Fernand VARENNE

PHARMACIEN

né le 12 Octobre 1924, à PORT-LYAUTEY (MAROC)



Sur la Lipémie, la Cholestérolémie et la Phospholipémie dans certains Etats Pathologiques (Etude analytique et statistique)

Soutenue le

1957, devant la Commission d'Examen

Président	M. le Doyen F. KAYSER
Juges.	{ M. A. MEUNIER, Professeur
	{ M ^{lle} S. BESSON, Maître de Conférences
Adjoints au Jury . . .	{ M. P. KISSEL, Professeur à la Faculté de Médecine
	{ M. L. MATHIEU, Chargé de Cours à la Faculté de Médecine

UNIVERSITE DE NANCY
FACULTE DE PHARMACIE

Administration

Doyen : F. KAYSER
Assesseur : A. MEUNIER
Secrétaire : P. RADUREAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs

M. MEUNIER A.	Pharmacie Galénique
Melle FRANCOIS M.Th.	Matière Médicale
MM. KAYSER F.	Chimie
FRANQUET R.	Botanique
MARCHAL J.G.	Microbiologie
STEIMETZ E.	Sciences Naturelles
BLOCH J.M.	Toxicologie
SOLEIL J.	Pharmacie chimique.

Maîtres de conférences agrégés

Melle BESSON	Pharmacodynamie
M. BERNANOSE (délégué)	Sciences Physiques

Chargés de cours complémentaires

M. MEUNIER A.	Hydrologie
Melle FRANCOIS M. Th.	Hygiène
MM. KAYSER F.	Biochimie Technique
FRANQUET R.	Cryptogamie
MARCHAL J.G.	Parasitologie
STEIMETZ E.	Mycologie - Minéralogie -
BLOCH J.M.	Chimie Minérale
SOLEIL J.	Chimie Organique
ROBLOT R.	
(Professeur à la Faculté de Droit)	Déontologie
BERNANOSE A.	Physique
MIRJOLET M.	Chimie Analytique

Chefs de Travaux

M. ANZIANI P.	Chimie
Mme LASSEUR A.	Microbiologie - Parasitologie
MM. MIRJOLET M.	Sciences Pharmaceutiques
BENE R. (délégué)	Bactériologie et Parasitologie Techniques
PIERFITTE M. (délégué)	Chimie Biologique
VILLOUTREIX (délégué)	Micrographie
GASCHARD (délégué)	Physique
RENE (chargé de T.P.)	Physique

Doyen honoraire : M. RICHARD, Recteur de l'Académie de Besançon
Professeur honoraire : M. CORDEBARD H.
Maître de conférences honoraire : Dr. VERNIER P.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A MES CHERS PARENTS

Je sais toutes les peines et tous les sacrifices qu'ils ont consentis. Qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage d'une infinie reconnaissance et le gage de la plus profonde affection.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MA FAMILLE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547426_0014

A notre Président de Thèse

MONSIEUR LE DOYEN F. KAYSER

Professeur de Chimie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur de s'intéresser à nos travaux, et de nous prodiguer ses conseils éclairés pour faire aboutir le travail qui constitue notre thèse.

Sa grande bienveillance ne trouvera ici que l'expression imparfaite de notre plus vive gratitude.

A notre Jury de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MEUNIER

Pharmacien-Chef du Centre Hospitalier Régional de NANCY

Qui nous a fait le grand honneur de
siéger dans notre jury de thèse. Qu'il
veuille bien accepter nos remerciements
respectueux.

MADemoiselle S. BESSON

Maître de Conférences de Pharmacodynamie

Dont les conseils éclairés joints à
une grande bienveillance ont été d'une
aide précieuse dans la réalisation de
notre thèse.

En témoignage de notre vive et respec-
tueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. KISSEL

Professeur de Clinique Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Dont la bienveillance nous a permis de poursuivre à la Clinique Médicale Médecine B le travail commencé sous les auspices de Monsieur le Professeur DROUET. Nous lui en sommes tout particulièrement reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Louis MATHIEU

Chargé de Cours de Cardiologie à la Faculté de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Dont la grande bienveillance nous a
permis d'établir ce travail dans le cadre
des Recherches Scientifiques effectuées
sous son inspiration dans son Service
Hospitalier.

Témoignage de vive et respectueuse re-
connaissance.

A LA MEMOIRE DE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.L. DROUET

Professeur de Clinique Médicale
Officier de la Légion d'Honneur

C'est sous son égide que nous avons
pu entreprendre le travail qui constitue
notre thèse.

Témoignage de notre très respectueux
souvenir.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Louis COLLESSON

Qui nous a particulièrement aidé et
conseillé au cours de nos travaux.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Claude PERNOT

Médecin Assistant des Hôpitaux

Qui nous a toujours réservé le meilleur accueil, et nous a guidé avec sa grande expérience clinique et scientifique. Expression de notre vive gratitude.

A MONSIEUR Bertrand SCHWARTZ

Directeur Technique de l'E.N.S.
de la Métallurgie et de l'Industrie de Nancy

Qui nous a initié au calcul statistique et nous en a montré l'application possible à notre étude.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre hommage respectueux et de notre très vive gratitude.

A LA MEMOIRE DE MONSIEUR F. BOROT

Pharmacien à Vichy

Dont les conseils scrupuleux ont
guidé nos premiers pas dans nos études
pharmaceutiques.

Témoignage de respectueux souvenir.

A MADAME J. DELMARLE

C'est dans son laboratoire et sous
sa direction que nous nous sommes initié
à la Biologie et à la recherche scientifique.
Qu'elle veuille bien trouver ici
l'expression de notre affectueuse gratitude.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Clermont-Ferrand, et de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Toulouse.

INTRODUCTION

=====

L'accroissement de la longévité d'une part, les conditions actuelles de la vie d'autre part, ont fait des maladies du coeur et des vaisseaux, la cause principale de mortalité dans les pays de civilisation très évoluée. Aussi n'est-il pas étonnant que les cliniciens s'efforcent de guérir ces maladies, comme les diététiciens s'efforcent de les prévenir ; il est normal que les biochimistes s'attachent à préciser les signes humoraux qui permettent le diagnostic précoce, ou qui rendent possible de suivre, ou de prévoir, l'évolution de la maladie, comme d'apprécier l'action du traitement ; enfin il n'est jusqu'aux statisticiens qui ne prennent intérêt à ces travaux car ils peuvent avoir de sérieuses répercussions dans le domaine des assurances sur la vie ou sur la maladie.

Les modifications histologiques, que subit la paroi des vaisseaux dans l'athéromatose, ont dès longtemps attiré l'attention des chercheurs sur les rapports qui peuvent exister entre cette maladie et la teneur du plasma sanguin en lipides et en cholestérol ; mais lipides et cholestérol sanguins sont sous la dépendance du fonctionnement hépatique, de sorte que l'étude des teneurs du plasma en ces éléments, au cours de certaines maladies du foie, constitue un prolongement de l'étude précédemment envisagée.

Des recherches de cet ordre (40 - 151) s'inscrivent dans le cadre des Travaux de Recherche Scientifique effectués conjointement au Service de Cardiologie du Centre Régional Hospitalier (Docteur Louis MATHIEU) et de la Clinique Médicale B de la Faculté de Médecine de Nancy (Professeur P.L. DROUET †, Professeur P. KISSEL). Plus particulièrement les Docteurs MATHIEU, COLLESSON et PERNOT nous ont conseillé de vérifier l'intérêt qu'il y a lieu ou non d'accorder au rapport des phospholipides au cholestérol sanguin, en opérant non seulement sur des sérums d'athéromateux, mais également sur des sangs de sujets normaux, et de sujets atteints d'affections hépatiques diverses, ou présentant des perturbations de leur état nutritionnel. Ils ont attiré notre attention sur l'importance prépondérante que peut prendre l'état nutritionnel des sujets examinés, dans l'interprétation des taux lipidiques trouvés.

C'est pourquoi nous avons entrepris une étude analytique permettant de déterminer les valeurs de la lipémie, de la cholestérolémie, de la phospholipémie et du rapport phospholipémie/cholestérolémie, chez des sujets athéromateux, chez des cardiaques non athéromateux, chez des hépatiques cirrhotiques ou non, et chez des sujets normaux.

Monsieur le Doyen KAYSER, lorsque nous lui avons soumis notre intention de soutenir une Thèse de Doctorat de Pharmacie, nous a réservé un accueil particulièrement bienveillant. Il nous a montré tout l'intérêt qu'il y aurait à appliquer, à nos nombreux dosages, des méthodes de calcul statistique pour en tirer des conclusions rigoureuses. C'est pourquoi, grâce aux conseils avisés de Melle BESSON et de Mr. B. SCHWARTZ, nous avons entrepris une analyse statistique des résultats que nous avons obtenus.

La répartition des sujets, dont les sangs avaient été analysés, en divers groupes, a été faite par MM. les Drs COLLESSON et PERNOT sans qu'ils aient eu connaissance des résultats des dosages : une telle objectivité nous a permis de passer outre au principe qui veut que l'on ne fasse pas d'analyse statistique a posteriori.

Pour exposer le résultat de nos recherches, nous avons adopté le plan suivant :

1ère Partie. - LIPEMIE, CHOLESTEROLEMIE, PHOSPHOLIPEMIE et RAPPORT PHOSPHOLIPIDES / CHOLESTEROL chez les sujets normaux, athéromateux et hépatiques.

- A .- Sujets normaux
- B .- Sujets athéromateux
- C .- Sujets hépatiques

2ème Partie. - EXPOSE DES METHODES DE CALCUL STATISTIQUE UTILISEES.

- A .- Groupement et présentation des données numériques : Histogrammes, Paramètres des distributions de fréquences.
- B .- Interprétation statistique des données numériques : Comparaison des moyennes et des variances de deux échantillons, Analyse de la variance, Etude des corrélations.

3ème Partie. - RECHERCHES PERSONNELLES.

- A .- Méthodes analytiques employées : Dosages des lipides totaux, du cholestérol et des phospholipides.
- B .- Groupement des sujets
- C .- Etude statistique des résultats en fonction de l'état pathologique : Histogrammes, Moyennes arithmétiques, Paramètres des distributions de fréquences, Analyse de la variance, Comparaison des groupes deux à deux.
- D .- Etude de l'influence du sexe et de l'âge.
- E .- Etude statistique des résultats en fonction de l'état nutritionnel : Histogrammes, Moyennes arithmétiques, Paramètres des distributions de fréquences, Analyse de la variance.
- F .- Etude de la corrélation phospholipides - cholestérol : Diagrammes de dispersion, Coefficient de corrélation, Droites de régression.

PREMIERE PARTIE

-O-O-O-O-O-

LIPEMIE, CHOLESTEROLEMIE, PHOSPHOLIPEMIE
& RAPPORT PHOSPHOLIPIDES / CHOLESTEROL

chez les sujets normaux,
athéromateux et hépatiques

-O-O-OO-O-O-

A.- SUJETS NORMAUX

Les valeurs rencontrées dans la littérature scientifique, pour le taux des lipides, du cholestérol et des phospholipides, sont très variables. Cela peut tenir, en dehors des divergences dues aux méthodes analytiques employées, à la définition même du sujet normal, qui, pour les uns serait simplement un individu "apparemment en bonne santé", tandis que les autres n'acceptent, pour normal, que des sujets rigoureusement sans passé pathologique, exerçant une activité normale, et recevant une ration alimentaire sans excès ni restrictions.

C'est une des raisons pour lesquelles nous constaterons certaines différences suivant les auteurs, en étudiant les taux de lipides totaux, de cholestérol et de phospholipides sériques chez les sujets normaux.

I.- LIPIDES TOTAUX

=====

Le taux des lipides totaux sériques, à jeun, est compris entre 5,5 et 6,5 g. $\%$. (183). Ces valeurs semblent être les plus couramment admises, tant en France (57), qu'en Amérique (28-175). Mais l'on admet aussi que certains sujets normaux peuvent présenter des lipémies non comprises entre ces limites. Ainsi PETERS (175) cite les valeurs extrêmes de 3,6 et 8,2 g. $\%$, GOTTFRIED (87) celles de 3,73 et 7,85 g. $\%$.

Dans nos séries de dosages, effectués chez des sujets normaux, nous constatons que les lipémies s'étendent, en effet, de 4,05 à 8,15 g. $\%$. Sur les 63 sujets examinés, 31 présentent des taux allant de 5,5 à 6,5 g. $\%$. Le taux moyen obtenu est de 5,96 g. $\%$.

Influence du sexe.

La différence entre les sexes ne semble pas nette. Si l'on attribue parfois à la femme un taux de lipides sanguins légèrement inférieur à celui de l'homme (183), certains auteurs ont cependant noté l'inverse (52-81-67). Ainsi, pour EIBER et GOLDBLOOM, le taux moyen de la lipémie serait de 6,45 g. $\%$ pour les femmes, et de 6,11 g. $\%$ pour les hommes.

Personnellement, nous avons obtenu une valeur moyenne de 5,83 g. $\%$ pour les femmes, et de 6,01 g. $\%$ pour les hommes que nous avons examinés, mais cette différence n'est pas significative.

Influence de l'âge.

La lipémie augmente en général avec l'âge, jusque dans la 5ème ou 6ème décade (70) et atteint parfois 10 g. %/100 (67). Au delà, on note une lente diminution des taux, dont les valeurs peuvent rejoindre celles des adultes (67) ou même tomber au-dessous de 5 g. %/100 (52-81) chez des sujets âgés de 80 ans et plus.

Le groupe des sujets normaux que nous avons examiné, a été divisé en deux sous-groupes. Le premier, réunissant les sujets de moins de 45 ans, nous fournit un taux moyen de 5,89 g. %/100. Le second, groupant les sujets de plus de 45 ans, présente un taux moyen de 6,24 g. %/100 .

Lipides et macro-molécules lipoprotéiniques.

On sait que GOFMAN et ses collaborateurs de l'Université de Berkeley (Californie), dans une série de travaux très importants (73-74-75-76-77), ont pu, à l'aide d'une ultra-centrifugeuse à haut pouvoir de séparation (52.000 t/m.) identifier certaines molécules géantes constituées de protéines et de lipides. Leur classification se fait d'après leur taux de flottaison, exprimé en unités Sf = SVEDBERG-Flotation.

$$Sf \ 1 = 1 \times 10^{-13} \text{ cm/sec/dyne/g}$$

dans une solution de ClNa de densité donnée et à une température de 26°.

Dans le sérum humain, on peut ainsi décrire 5 catégories :

- . les molécules Sf 0-10, lipoprotéines du sérum normal
- . les molécules Sf 10-20, ou "Substances G", qui seraient selon GOFMAN, les macro-molécules athérogènes les plus caractéristiques.
- . les molécules Sf 20-35
- . les molécules Sf 35-75, qui représenteraient une fraction de la lipémie alimentaire, puisque variant avec l'ingestion de graisses, et qui seraient nocives, si elles persistent après la digestion.
- . les molécules Sf 75 et supérieures, apparaissant dans la lipémie alimentaire également, lorsque le sérum devient lactescent.

La teneur du sérum humain normal, en ces diverses fractions de lipoprotéines, a été particulièrement bien étudiée par GLAZIER et coll. (70), et LEWIS et PAGE (139). Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, ce sont les travaux de GERTLER et OPPENHEIMER (67) et ceux d'EIBER et GOLDBLOOM (52-81), qui sont les plus complets.

La notion de la taille des lipoprotéines n'a pas qu'un intérêt théorique, puisqu'elle semble intervenir dans la formation des athéromes, et qu'elle peut être modifiée par des injections d'héparine, sous l'influence d'un "facteur clarifiant" (10-166-169).

II.- CHOLESTEROL

=====

Les valeurs de cholestérolémie trouvées par les différents auteurs, chez les sujets normaux, sont assez comparables. Cependant, les valeurs extrêmes, que chaque auteur considère comme limites des taux normaux, sont, elles, au contraire très variables. A la suite de JONES (109), nous avons réuni, en un tableau, les valeurs minima et maxima constatées par divers chercheurs et montré l'étalement des valeurs de cholestérolémie suivant ces auteurs :

AUTEURS	Valeurs extrêmes des cholestérolémies en g. ‰			Représentation graphique en g. ‰			
				1	2	3	4
PAGE (in 109)	1,09	à	3,76	•			••
MUHBOOK (in 109)	1,09	à	4,28	•			•
STEINER (in 109)	1,18	à	2,97	•		••••	••
LEMAIRE (136)	1,25	à	2,98	•	•	••••	••
SPERRY (in 109)	1,32	à	3,92	•	•		••
BASSANI (19)	1,40	à	2,00	•	•	••••	••
GOTTFRIED (87)	1,40	à	2,00	•	•	••••	••
PINKHARDT (in 109)	1,41	à	4,04	•	•		••
JONES (109)	1,45	à	2,82	•	•	••••	••
MUHBOOK (in 136)	1,47	à	3,22	•	•	••••	••
GREENE (91)	1,50	à	2,30	•	•	••••	••
MAN (in 109)	1,62	à	2,56	•	•	••••	••
BOAS (25)	1,80	à	2,20	•	••••	••••	••

Plus que les valeurs extrêmes, paraît intéressante la notion de valeur moyenne de la cholestérolémie. On a pris, pendant longtemps, comme valeur moyenne 1,50 g. ‰. Mais depuis quelques années, peut-être sous l'influence d'habitudes alimentaires nouvelles, c'est un chiffre plus élevé que l'on considère comme taux moyen. C'est ainsi que KENNY (112), à la suite de 200 dosages effectués chez des sujets normaux, propose 1,97 g. ‰, STEINER (212) 1,98 g. ‰, SABETAY (194) 2,00 g. ‰, et PETERS (175) 2,03 g. ‰, comme valeurs moyennes.

Nous rejoignons nous-mêmes de tels taux, puisque nous avons trouvé, chez 63 sujets normaux, un taux moyen de 1,98 g. ‰, avec des valeurs extrêmes de 1,53 et 2,52 g. ‰. Aussi, pensons-nous que l'on ne doit pas suivre VULTERINI et coll. lorsqu'ils affirment qu'il y a hypercholestérolémie dès que le taux dépasse 1,70 g. ‰ (222).

Influence du sexe.

L'influence du sexe sur le cholestérol sérique est très faible. Tout au plus peut-on admettre, avec KORNERUP (126), que les cholestérolémies sont légèrement plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Pour les sujets âgés, GERTLER (67), EIBER (52) et GOLDBLOOM (81) confirment l'existence d'une valeur moyenne supérieure chez les femmes, d'environ 0,05 g. ‰ .

C'est une différence insignifiante que nous avons relevée dans nos travaux. En effet, nous avons obtenu, comme valeurs moyennes de la cholestérolémie, 1,97 g. ‰ chez les hommes, et 2,02 g. ‰ chez les femmes.

Influence de l'âge.

L'influence de l'âge sur la cholestérolémie est encore moins nette que celle du sexe. En effet, certains auteurs constatent une augmentation progressive des taux avec l'âge. SWANSON (215), examinant les sérums de 184 femmes "en bonne santé", observe une augmentation progressive de la cholestérolémie, qui passerait de 1,63 g. ‰ chez les sujets de 30 ans, à 2,80 g. ‰ chez ceux de 69 ans. A partir de 70 ans apparaîtrait une lente diminution des taux. KEYS (115-118-119), GERTLER (64-67) et STEINER (212) sont du même avis, situant les valeurs maxima dans la 5ème ou 6ème décade de la vie. Dans les âges extrêmes, les taux redeviennent sensiblement ceux des sujets adultes (52-105).

Cependant d'autres auteurs n'observent qu'une influence faible, si ce n'est nulle, de l'âge sur la cholestérolémie. MAN et PETERS (145) trouvent bien que l'augmentation de la cholestérolémie avec l'âge est plus fréquente que sa diminution, mais concluent que cette tendance n'est pas suffisamment nette pour en déduire qu'elle est caractéristique de l'âge. Enfin d'autres auteurs (65-126-168) nient toute corrélation entre âge et cholestérolémie.

La différenciation de nos sujets normaux en deux sous-groupes, ne permet pas une conclusion nette quant au rôle joué par l'âge, bien qu'elle mette en évidence une valeur moyenne supérieure chez les sujets de plus de 45 ans : 2,13 g. ‰ contre 1,94 g. ‰ pour les sujets de moins de 45 ans.

Influence du régime.

Les effets des régimes sur la cholestérolémie continuent d'être l'objet de nombreux travaux, tant sur le plan individuel, que sur l'étude comparative de groupes de population à régimes simples et bien définis.

Sur le plan individuel, certains auteurs se sont attachés à trouver une corrélation entre cholestérol ingéré et cholestérol plasmatique. Rappelons, tout d'abord, les travaux d'OKAY et STEWARD (167), qui provoquent une légère augmentation de la cholestérolémie par administration d'un repas riche en cholestérol. Ces auteurs admettent, toutefois, que la concentration en cholestérol sérique est difficile à modifier. GROEN et coll. (93), étudiant sur 60 sujets l'effet de trois régimes apportant le même nombre de calories, mais différents par leur teneur en cholestérol, constatent, après douze semaines d'expérimentation, que les cholestérolémies des sujets sont devenues nettement différentes : les sujets présentant les taux les plus élevés sont justement ceux qui ont reçu le régime le plus riche en cholestérol.

Pourtant divers expérimentateurs (5-66-164), n'obtiennent pas de résultats aussi évidents, et il semble que ce soit plutôt la teneur en graisses totales ingérées qui agisse sur la cholestérolémie (69-161-192). Ainsi POMERANZE (184) en administrant, à des sujets ayant un taux élevé de cholestérol, un régime pauvre en graisses, obtient la chute de l'hypercholestérolémie, même s'il n'y a pas diminution corrélative de poids. Par contre, cet auteur souligne qu'une diminution de poids obtenue chez un sujet sans restriction des graisses alimentaires, ne modifie pratiquement pas sa cholestérolémie. D'autres auteurs (116-117-153-228) ont réalisé des expériences analogues démontrant, chaque fois, le rôle important joué par les graisses alimentaires sur la cholestérolémie. KEYS estime même que le cholestérol alimentaire, bien qu'ingéré en grandes quantités, n'a qu'une faible influence sur la cholestérolémie, si la teneur en matières grasses, du régime qui l'accompagne, est peu élevée.

Au rôle joué par les graisses, il faut apporter deux restrictions. Tout d'abord, il semble, contrairement à l'opinion des anciens auteurs, que les graisses végétales n'ont pas la même influence sur la cholestérolémie, que les graisses d'origine animale. En effet, de nombreux travaux récents (4-7-22-23-211), et plus particulièrement ceux de KINSELL (121-122-123-124-125), montrent qu'il est possible d'obtenir des chutes significatives des taux de cholestérol et de phospholipides sériques par administration, aux sujets sains comme aux malades, d'un régime contenant de fortes quantités de graisses végétales.

D'autre part, une augmentation de la quantité des graisses alimentaires ne modifie ni la lipémie, ni la cholestérolémie, si ce surplus d'énergie est "brulé", par des exercices musculaires par exemple (146-149).

L'influence du régime alimentaire est bien mise en évidence lorsqu'on s'adresse à des sujets normaux pris dans des groupes de population vivant dans leur cadre naturel, et recevant une alimentation traditionnelle, car imposée par les ressources du pays, et adaptée au genre de vie du groupe humain étudié.

C'est ainsi que SNAPPER (203-204) a pu constater que la cholestérolémie des coolies chinois, qui se nourrissent surtout de riz, est souvent basse. KEYS et coll. (117-120) ont effectué des recherches précises concernant les cholestérolémies d'individus vivant dans des pays où le régime alimentaire traditionnel est plus ou moins riche en lipides. Chaque fois, ils ont constaté que les graisses ingérées en fortes proportions augmentaient la teneur du sérum en cholestérol. Ainsi, aux U.S.A. ou en Grande-Bretagne, pays où le régime habituel renferme environ 40 % des calories sous forme de lipides, on observe des cholestérolémies de 25 à 50 % supérieures à celles constatées en Italie ou en Espagne, où le régime contient moins de 20 % de graisses. Enfin les recherches de WALKER et ARVIDSON (223), effectuées chez les Bantous, confirment également le rôle important joué par les graisses alimentaires dans la teneur du sérum en cholestérol.

Cholestérol et macro-molécules lipoprotéiniques.

En raison du rôle pathogène que seraient susceptibles de jouer les molécules géantes lipoprotéiniques Sf 10-20 et 35-75, on a cherché à connaître leur teneur en cholestérol. Les molécules Sf 0-10 contiendraient la plus grande partie de ce cholestérol sérique, alors que les molécules Sf 10-20 et Sf 35-100 n'en contiendraient que 10 %. C'est ce qui expliquerait que l'étude des variations de ces molécules Sf 10-20 et Sf 35-100 est plus intéressante que celle du cholestérol total.

Pourtant, selon des travaux récents, il y aurait une bonne corrélation entre cholestérolémie et taux des Sf 10-20 (1-67-81).

III.- PHOSPHOLIPIDES

=====

La phospholipémie semble avoir été moins étudiée que la cholestérolémie et, de plus, les auteurs qui apportent des valeurs de phospholipémie, sont loin d'être d'accord.

Ainsi POLONOVSKI (182) indique comme taux moyen 1,50 g. ‰ mais STEINER (212) obtient 2,33 g. ‰ . Entre ces deux valeurs extrêmes, s'intercalent des valeurs trouvées par d'autres auteurs :

1,65 g. ‰ (28) 1,94 g. ‰ (81) 2,20 g. ‰ (175)

Nous-mêmes avons trouvé une valeur moyenne de 1,85 g. ‰ , avec des valeurs extrêmes de 1,08 et 2,97 g. ‰ .

Influence du sexe.

Cette influence est très peu marquée, les taux moyens établis pour les hommes étant très proches de ceux trouvés chez les femmes : 1,94 et 1,92 g. ‰ suivant GOLDBLOOM (81).

Nous avons obtenu également des taux moyens très proches l'un de l'autre : 1,85 g. ‰ pour les hommes, et 1,87 g. ‰ pour les femmes.

Influence de l'âge.

La phospholipémie variant sensiblement comme la lipémie (80) ou la cholestérolémie (1), son taux augmente avec l'âge, et plus particulièrement entre la 5ème et la 6ème décade (212). Au delà, les taux redeviennent sensiblement ceux des sujets adultes (52). Pourtant certains auteurs (65) ne voient aucune corrélation entre âge et phospholipémie.

Nos résultats personnels nous permettent de remarquer que le taux moyen des sujets de plus de 45 ans (1,98 g. ‰) est légèrement supérieur à celui des sujets de moins de 45 ans (1,82 g. ‰).

IV.- RAPPORT PHOSPHOLIPIDES / CHOLESTÉROL

=====

Les trois variables, lipémie, cholestérolémie, et phospholipémie, sont intéressantes à étudier simultanément. Pour cela, on peut introduire des rapports mathématiques liant deux de ces variables. Evidemment, on peut étudier l'un quelconque de ces rapports, mais il semble que celui qui présente le plus d'intérêt est le rapport phospholipides / cholestérol, en raison du rôle essentiel joué par les phospholipides dans la stabilisation, la solubilisation et la dispersion du cholestérol. Pour cette raison, nous n'avons envisagé que ce dernier rapport dans notre étude.

Chez un sujet normal, le rapport phospholipides / cholestérol est voisin de l'unité, légèrement supérieur (80-160) ou légèrement inférieur (52-81).

C'est une valeur de 0,94 que nous avons obtenue, comme valeur moyenne, dans nos dosages chez des sujets normaux.

Influence du sexe.

L'influence du sexe sur les deux membres du rapport étant faible, il est évident qu'elle sera faible aussi sur le rapport lui-même. Bien que l'on constate parfois des différences entre valeur moyenne pour les hommes et valeur moyenne pour les femmes, il n'est cependant pas possible de conclure à une influence nette du sexe. Il en est ainsi pour les valeurs trouvées par GOLDBLOOM et EIBER (81) :

0,83 pour les femmes et 0,95 pour les hommes, ou par nous-mêmes :
0,92 pour les femmes et 0,94 pour les hommes.

Influence de l'âge.

Là aussi, l'influence est peu nette, les taux de cholestérol et de phospholipides semblant s'élever parallèlement avec l'âge (168). C'est pourquoi nous n'avons trouvé aucune différence entre les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol chez les sujets de moins de 45 ans (0,94) et ceux de plus de 45 ans (0,93).

B.- SUJETS ATHEROMATEUX

L'athérome humain se caractérise essentiellement par la présence dans l'intima de certaines artères (coeur, cerveau, membres) de dépôts lipidiques s'infiltrant peu à peu de sels calcaires. Au stade avancé, l'athérome simple fait place à l'athérosclérose, caractérisée par la co-existence du dépôt lipidique dans l'intima et d'altérations conjonctivo-élastiques des tuniques des vaisseaux, avec semble-t-il, précession de l'athérome sur les réactions fibro-plastiques et sclérosantes de la paroi, bien que l'évolution inverse, ou encore le parallélisme, puissent être discutés. (197).

Influence de l'âge.

Il est très difficile d'établir, avec certitude, dans ce phénomène, la part qui revient au seul vieillissement des artères. Il existe, en effet, une grande analogie entre les modifications, dues à l'âge, de la media d'aortes non pathologiques, et les modifications de l'intima aortique au cours de l'évolution de l'athérome (183). D'ailleurs la corrélation entre âge et athéromatose ne fait aucun doute (174).

C'est ainsi que, dans nos travaux, nous remarquons le nombre élevé de sujets âgés de plus de 45 ans : 53 sur un total de 64 sujets.

Influence de sexe

Tout comme l'âge, le sexe joue un rôle important dans la genèse de l'athéromatose. Depuis très longtemps on a constaté, cliniquement, le moindre fréquence de cette affection chez la femme, cela dans des proportions variant entre deux ou trois fois (58-231) et six fois moins (71). La protection relative dont jouit le sexe féminin est très certainement due aux hormones oestrogènes endogènes. En effet, après la ménopause (53-150) ou après hystérectomie (230), les femmes sont à nouveau aussi sujettes que les hommes aux affections coronariennes.

Parmi les sujets athéromateux que nous avons examinés, notons qu'il n'y a que 16 femmes (contre 48 hommes), et que parmi celles-ci, une seule est âgée de moins de 45 ans.

Influence du régime.

Les modifications bio-chimiques de l'intima artériel, lors de l'évolution de l'athérome, laissent supposer le rôle joué par les lipides plasmatiques, et par voie de conséquence, celui des graisses alimentaires. De très nombreux auteurs se sont penchés sur ce problème, et d'innombrables constatations cliniques semblent prouver que l'athérome est d'autant plus fréquent que le régime est riche en matières grasses (148). Toutefois, un très grand nombre de facteurs interviennent, facteurs dont l'incidence est souvent omise par les expérimentateurs : valeur alimentaire des régimes, analogies et différences entre sujets, âge, liberté du choix, et surtout habitudes alimentaires des sujets (227).

Les premières observations d'ensemble, datant de 1934, mettaient en évidence l'importance des régimes riches en graisses, dans l'étiologie de l'athéromatose (134-193), mais HIPPOCRATE avait déjà signalé que les sujets suralimentés sont plus particulièrement prédisposés à la mort subite.

Les recherches plus récentes, effectuées dans des collectivités bien déterminées, confirment la fréquence particulièrement importante de l'athéromatose chez les populations suralimentées, et, inversement, son faible développement ailleurs. C'est ainsi que MORRISON (156) a pu démontrer qu'il existe une corrélation statistique entre les quantités de graisse ingérées et l'importance des décès par athérosclérose coronarienne, dans certains groupes de population aux U.S.A.

Au cours de la dernière guerre mondiale, on a pu constater une nette diminution de l'athéromatose dans tous les pays où se sont faites sentir les restrictions alimentaires, qui portaient notamment sur les matières grasses (61-143). Alors que, pendant cette même période, la maladie coronarienne continuait ses progrès parallèlement à l'augmentation de la consommation des corps gras aux Etats-Unis (49-96-143-214) comme en Tunisie (30).

Dernièrement HIGGINSON et PEPLER (98-99) ont constaté que chez les Bantous, groupe humain dont la nourriture est pauvre en lipides, on ne trouve que très rarement des cas d'affections de l'artère coronaire et de l'athéromatose. Pour ces auteurs, ces deux faits, rareté de l'affection et régime pauvre en lipides, sont certainement liés. D'ailleurs des rapprochements analogues avaient été déjà faits chez les Esquimaux et les Japonais (193) chez les naturels de la Mélanésie (104), d'Okinawa (213), de Costa-Rica (55-226) et chez les Chinois (203-204).

Ces nombreuses constatations devraient suffire, semble-t-il, à montrer les dangers d'une alimentation trop riche en matières grasses. Et nombre d'auteurs ne veulent trouver que dans la restriction de ces graisses alimentaires la meilleure assurance contre l'athéromatose (130) ou même son meilleur traitement (9-83-155-161). Pourtant, "il ne faut pas oublier que d'autres restrictions que celles des graisses pourraient avoir joué un rôle favorable dans une partie des exemples que nous avons cités".

(FAVARGER - 54). Et de plus, quelques faits contradictoires sont signalés par les auteurs.

Ainsi la mortalité coronarienne est très faible parmi les Suisses (106) et les Esquimaux (193) qui ont pourtant une nourriture abondante et riche en lipides. Par ailleurs on a noté, au cours de la dernière guerre, une recrudescence des maladies athéromateuses dans certains pays soumis, pourtant, à de fortes restrictions de lipides (Angleterre, Pays de Galles). Aussi CALO (31), à la suite de divers auteurs, estime-t-il que l'influence des facteurs autres que le seul excès de consommation de matières grasses, doit être envisagée, et plus particulièrement le rôle important des facteurs émotifs. Selon cet auteur, "l'importante diffusion des maladies athéromateuses semble liée au mode de vie de l'époque moderne, et en particulier, à l'alimentation trop riche en matières grasses, ... , et aux chocs émotifs répétés auxquels sont exposés les personnes "civilisées".

o
o o

L'étude de l'athéromatose humaine a beaucoup progressé grâce aux travaux faits sur l'animal, travaux permettant de faire apparaître, puis de tenter de faire régresser des lésions simples, mais cependant voisines de celles observées chez l'homme. C'est pourquoi nous étudierons, tout d'abord, l'athéromatose expérimentale, sa production et sa régression.

I.- ATHEROMATOSE EXPERIMENTALE

=====

Production des lésions athéromateuses.

A la suite des travaux, désormais historiques, d'ANITSCHKOW sur l'athéromatose expérimentale du lapin, provoquée par l'ingestion de cholestérol, d'innombrables mémoires ont paru, exposant les résultats obtenus par des chercheurs de presque tous les pays. Cependant, il est très vite apparu que tous les animaux ne réagissaient pas de la même façon à l'ingestion de cholestérol, et, par suite, à l'apparition de lésions athéromateuses.

Le Lapin continue d'être l'animal de choix, en raison de la facilité avec laquelle on obtient des lésions athéromateuses par simple addition de cholestérol à son régime (2-11-32-41-43-62-86-102-127-188-195-232-233). D'ailleurs le lathostérol (7-déhydrocholestérol) et le cholestanol sont tout également susceptibles de provoquer de telles lésions (53-165). Par contre le squalène, carbure d'hydrogène considéré comme précurseur dans la bio-synthèse du cholestérol, ne provoque pas de lésions athéromateuses (128-129). De même un régime riche en crème fraîche, s'il produit une augmentation de la cholestérolémie, de la phospholipémie et du taux des graisses neutres, ne provoque aucun dépôt dans le système réticulo-endothélial du Lapin.

Chez le Rat, le simple régime cholestérolé ne donne aucun résultat, et il est nécessaire soit de s'adresser à des animaux rendus hypothyroïdiens (172), soit de supprimer la choline du régime (95), et d'ailleurs, les résultats sont loin d'être systématiques.

Chez le Poulet, à la suite des travaux de KATZ et son école, on peut provoquer des lésions importantes par simple addition de 1 % de cholestérol au régime (178-201). Remarquons que l'Oie peut être rendue athéromateuse par simple "gavage", sans cholestérol (229).

Chez le Chien, l'addition d'un anti-thyroïdien au régime cholestérolé est nécessaire pour faire apparaître des lésions athéromateuses, comme l'ont montré STEINER et KENDALL à l'aide du thiouracile, MOSES (163) à l'aide du propylthiouracile ou de l'iode radioactif.

Enfin, chez le Singe, il est nécessaire de retirer de la ration tous les acides aminés soufrés, avant d'administrer du cholestérol, pour obtenir des lésions aortiques et cardiaques (147).

Toutefois, le cholestérol est loin d'être le seul corps pouvant (soit seul, soit associé à d'autres substances) provoquer cette athéromatose expérimentale. En effet, on peut produire chez le Lapin, des lésions aortiques caractéristiques, par injection d'adrénaline ou de thyroxine (45). De même DURY et MOSS (51) obtiennent des lésions de la tunique médiane de l'aorte chez le Lapin, par administration d'adrénaline.

D'ailleurs "une atteinte mécanique, toxique ou infectieuse à l'intégrité de la paroi artérielle favorise le dépôt de lipides et le développement des lésions. Ainsi la combinaison d'une agression locale et d'un régime riche en cholestérol, provoque, chez le Lapin des lésions beaucoup plus semblables aux lésions humaines, que si le cholestérol seul est responsable" (FAVARGER - 54)

Les expériences de POLLAK, qui injecte des suspensions très fines de cholestérol ou de graphite, nous font ainsi mieux comprendre l'importance de l'état physico-chimique de la substance occasionnant les lésions, et par suite le rôle joué par la dyscolloïdité du plasma.

Prévention et résorption des lésions expérimentales.

Une atteinte peu importante peut encore régresser par retour à un régime mieux équilibré entre protéines et lipides (83-178-211). Mais pour des lésions avancées, aucun résultat favorable ne peut être obtenu, même en allant jusqu'à la sous-alimentation (154). Rappelons le rôle protecteur joué par les stérols végétaux (29).

Les travaux relatifs à l'action des substances lipotropes continuent d'être très nombreux, mais les résultats obtenus ne sont pas toujours concordants. Des résultats favorables ont été obtenus aux U.S.A., en Italie et en France (in 54). Nous y ajouterons ceux, récents, de MAN et coll. (147) sur le Singe, de RAVERA et BONZANO (188), de DAVIS et OESTER (45) sur le Lapin, et de BALAGUER-VINTRO (14) sur le Poulet, qui conduisent aux mêmes conclusions. Mais, pour certains auteurs, le développement ou la régression de l'athéromatose ne seraient influencés ni par la choline chez le Lapin (50), ni par l'inositol chez le Rat (162). Notons en passant que la même discordance dans les résultats apparaît, selon les auteurs, en clinique humaine (56-83-88-89-157-158-159-186).

L'héparine, dont l'action anticoagulante est bien connue, semble jouer un rôle intéressant dans la prévention, et parfois l'amélioration des lésions athéromateuses. On sait qu'in vitro et in vivo, dans certaines conditions, on peut obtenir la clarification immédiate d'un plasma hyperlipémique (42-72-94-138-169-205). Expérimentalement, son administration retarde l'apparition des lésions athéromateuses de l'aorte chez le Lapin (11-43-101) ou chez le Poulet (103-171). Cependant, il ne semble pas que cette substance ait une action prolongée sur la lipémie (101-102), et ne provoque pratiquement pas de régression des lésions. (102-103).

Les extraits thyroïdiens et l'iode diminuant le taux de cholestérol plasmatique, on les a utilisés pour prévenir, ou faire régresser l'athéromatose. Mais le mécanisme d'action est encore mal élucidé, les résultats sont assez contradictoires, si bien que l'on reste encore dans la phase expérimentale.

A la suite de KATZ et son école, de nombreux chercheurs ont étudié l'action protectrice des oestrogènes dans l'athéromatose du Poulet (206-208-209-210), ou du Lapin (41). Cet effet prophylactique semble constant, tout au moins dans l'athéromatose coronarienne, sinon dans l'athéromatose aortique. L'action de la cortisone a été également étudiée chez le Lapin (2-86) ou le Poulet (207), et paraît diminuer la fréquence de l'athéromatose expérimentale.

Enfin, notons que l'on a étudié également l'action d'autres substances comme l'acide ascorbique (45), l'extrait pancréatique (229), le sitostérol (181), le déhydro-cholestérol associé au cholestérol (201) et le perchlorure de fer (202).

II.- ATHEROMATOSE HUMAINE

1.- Lipides totaux

Les auteurs ne semblent pas s'être beaucoup attachés à l'étude de la lipémie totale en fonction de l'athéromatose, au moins jusqu'à ces dernières années, en raison des valeurs très variables que l'on peut rencontrer d'un sujet à l'autre.

Dans l'ensemble, il y aurait une légère hyperlipémie (212). C'est ainsi que GOTTFRIED (87) dans une étude détaillée de 39 sujets athéromateux, trouve un taux moyen de lipides totaux plus élevé chez ceux-ci que chez les sujets normaux ; 8,73 contre 5,80 g. %/100 . Cet auteur fait cependant remarquer la grande dispersion des valeurs : 5,73 à 12,40 g. %/100 . D'ailleurs BARBAGALLO SANGIORGI et CAJOZZO (16-17) avaient aussi remarqué que les taux de lipides totaux peuvent être normaux dans certains cas d'athéromatose, et élevés dans d'autres.

Pourtant GOLDBLOOM et BOYD (79), étudiant 15 cas d'infarctus aigu du myocarde, ne trouvent aucune relation entre gravité de l'affection et lipémie du sujet.

Personnellement, l'étude d'un groupe de 64 sujets athéromateux nous a permis d'observer des taux de lipides totaux allant de 4,68 à 11,80 g. %/100 , et une valeur moyenne de 7,33 g. %/100 . Ce dernier chiffre montre que le taux moyen, chez les athéromateux, est plus élevé que le taux moyen trouvé chez les sujets normaux (5,96 g. %/100). Le taux moyen de lipides sanguins trouvé chez les hommes est supérieur à celui trouvé chez les femmes (7,41 contre 7,10 g. %/100). Les sujets âgés de plus de 45 ans ont également un taux supérieur à celui des sujets âgés de moins de 45 ans (7,35 contre 7,26 g. %/100) ; cependant ces deux différences ne sont pas significatives.

Lipides et macro-molécules lipoprotéiniques.

Nous avons, lors de l'étude des lipides totaux chez les sujets normaux, exposé rapidement les travaux de GOFMAN sur les molécules géantes lipoprotéiniques. A la suite de ces travaux, de nombreux chercheurs ont voulu vérifier ses conclusions. En effet, GOFMAN, enthousiasmé par ses premières découvertes, considérait comme athéromateux tout sujet, même apparemment en bonne santé, à plasma riche en molécules Sf 12-20.

C'est ainsi que KATZ et coll. (111) trouvent une concentration en Sf 12-20 supérieure chez les femmes hypertendues et coronariennes, que chez les femmes normales.

Par contre KEYS (113-114) n'accorde pas plus de signification aux molécules Sf 12-20 qu'au cholestérol total dans le diagnostic et le pronostic de l'athéromatose. Tout dernièrement encore, PATERSON, CORNISH et ARMSTRONG (173) à la suite de travaux sur un nombre considérable de sujets (800) ne trouvent aucun rapport entre les fractions Sf 12-20 et 20-100 des lipoprotéines et le degré de l'athéromatose (vérifiée dans 50 cas à l'autopsie). La seule corrélation trouvée porte sur la fraction Sf 0-12, encore ne serait-elle pas très nette.

D'autre part PIERCE et GOFMAN (179) avaient déjà constaté que le taux des molécules Sf 12-20 était plus élevé chez les sujets atteints d'hépatite chronique que chez les normaux. Plus tard, PIERCE, KIMMEL et BURNS (180) retrouvent un résultat semblable, puisqu'ils décèlent une augmentation des taux des lipoprotéines Sf 12-20 et 20-100 chez 48 sujets atteints d'hépatite infectieuse. Or l'on a constaté que ces malades sont moins sujets à l'athéromatose que le reste de la population. Par conséquent ces résultats s'opposent, une fois de plus, aux travaux originaux de GOFMAN.

Enfin, la mise en évidence, par SIMMS et STILLMAN (199-200) des substances lipfanogènes et anti-lipfanogènes dans le plasma, pourrait apporter une nouvelle clarté sur l'étiologie de l'athéromatose humaine.

Et ce sont ces diverses méthodes d'analyses qu'il conviendrait d'utiliser sur une grande échelle, comme complément à toute une série d'autres tests pour voir diminuer le risque d'identifier trop tardivement les sujets atteints d'athéromatose.

2.- Cholestérol

L'étude remarquable de FAVARGER, sur le cholestérol dans l'athéromatose (54), regroupe et classe tous les travaux concernant ce stérol, travaux dont l'amoncèlement a fait dire à GOFMAN : "la question du cholestérol sanguin obscurcit davantage le problème de l'athérosclérose qu'il ne l'éclaire."

En effet, si la plupart des auteurs (18-56-59-64-132-168-212-222) signalent l'hypercholestérolémie des athéromateux, d'autres notent de l'hypercholestérolémie dans certains cas, mais des taux normaux dans d'autres (16-17-107-111-173)

STEINER (212), dans ses travaux sur les athéromateux, trouve un taux moyen de cholestérol sérique de 2,63 g. %/100, et FRIEDMAN (59) de 2,88 g. %/100, donc des valeurs nettement supérieures aux taux normaux. Cependant nous remarquons, dans les chiffres trouvés par STEINER, un certain nombre de valeurs voisines de 1,80 et 2,00 g. %/100, le taux le plus faible étant de 1,74 g. %/100.

Cependant KATZ (111), suivi en cela par PATERSON (173) et JACKSON et WILKINSON (107), estiment que les différences, que l'on peut constater, ne sont pas suffisamment nettes pour permettre une conclusion.

Aussi, de ces vues divergentes, il semble que l'on doive envisager avec quelques précautions les conclusions à tirer de la seule cholestérolémie. De toute façon, nous ne suivrons pas celles de POUMAILLOUX et TRETEAU (in 187) estimant qu'une cholestérolémie normale ou basse permet d'éliminer, presque à coup sûr, l'existence d'une sclérose artérielle. Peut être faudrait-il envisager, avec OLIVER et BOYD (170) et BARR (18), non pas l'étude du cholestérol total, mais celle, différencielle du cholestérol lié aux α -lipoprotéines et de celui lié aux β -lipoprotéines, tous deux semblant varier différemment dans la sclérose coronarienne.

Le taux moyen de cholestérolémie que nous avons trouvé chez les athéromateux, est de 2,17 g. %/100, donc nettement supérieur à celui trouvé pour les sujets normaux (1,98 g. %/100)

Influence du sexe et de l'âge.

L'influence que jouent le sexe et l'âge sur la cholestérolémie, dans l'athéromatose, n'apparaît pas très nettement. Pour le sexe, on note peu de différence entre les taux des hommes et ceux des femmes (168). Quant à l'âge, il semble qu'il y ait une certaine augmentation des valeurs avec lui jusque dans la 5ème décade (64-132-168), sans pour cela que la corrélation soit vérifiée (65).

Nous n'avons obtenu, pratiquement, pas de différence en comparant les taux moyens des hommes : 2,16 g. ‰, et ceux des femmes : 2,18 g. ‰, ainsi qu'en comparant les taux moyens des sujets de moins de 45 ans : 2,20 g. ‰ avec ceux des sujets de plus de 45 ans : 2,16 g. ‰.

3.- Phospholipides

A la suite des travaux d'AHRENS et KUNKEL (5), on a été conduit à admettre que les phospholipides du sérum jouent un rôle essentiel dans la stabilisation, la solubilisation et la dispersion du cholestérol, puisqu'ils constituent le trait d'union entre les protéines et les autres substances lipidiques du sérum (218). Si bien que l'étude de la phospholipémie a été complétée par celle du rapport phospholipides / cholestérol.

Nous citerons toutefois les chiffres obtenus par STEINER et coll. (212) Ces auteurs trouvent, chez les athéromateux, un taux moyen de 2,80 g. ‰, alors que les phospholipémies des sujets vont de 1,93 à 4,43 g. ‰.

Personnellement, nous avons trouvé des valeurs un peu plus faibles, puisque le taux moyen est de 2,05 g. ‰, et les valeurs extrêmes 1,12 et 3,37 g. ‰. Nous avons également remarqué que, dans l'ensemble, les femmes avaient un taux de phospholipides sériques plus faibles que les hommes (1,84 contre 2,12 g. ‰), mais que l'âge n'avait qu'une faible influence : 2,19 g. ‰ pour les sujets de moins de 45 ans, contre 2,02 g. ‰ pour les sujets de plus de 45 ans .

4.- Rapport Phospholipides / Cholestérol

Nous avons vu, précédemment, l'intérêt que présente l'étude du rapport phospholipides / cholestérol en pathologie, et plus particulièrement dans l'athéromatose. Pour AHRENS et KUNKEL (5), tout sujet présentant une hypercholestérolémie s'accompagnant d'une augmentation parallèle de la phospholipémie telle que le rapport phospholipides / cholestérol reste voisin de l'unité, ne présente pas de signes d'athéromatose. Par contre, on peut constater que, chez les athéromateux, le rapport phospholipides / cholestérol est inférieur à 1.00.

De telles conclusions ont été confirmées par de nombreux auteurs (63-65-68-85-160-168-212). Chaque fois, ceux-ci notent que l'augmentation de la phospholipémie est moins importante que celle de la cholestérolémie. Le taux des phospholipides devient alors insuffisant pour assurer la dispersion des lipides plasmatiques, et la rupture de cet équilibre physico-chimique joue un rôle dans la précipitation du cholestérol, et par suite dans la genèse de l'athéromatose. D'ailleurs AHRENS (3) souligne l'absence "impressionnante" d'athéromatose dans les cas, comme l'obstruction biliaire ou la xanthomatose, où l'élévation de la cholestérolémie est compensée par celle, correspondante, de la phospholipémie.

Cependant cette explication, qui semble éclaircir le problème de l'étiologie de l'athéromatose, se heurte à divers écueils. Un certain nombre d'auteurs constatent, dans leurs observations, que la proportion de sujets athéromateux, présentant un rapport phospholipides / cholestérol normal, ou même supérieur à 1,00 est assez importante. Ainsi pour STEINER et coll. (212) il y en a près de 30 %. GOLDBLOOM et EIBER (80), dans un travail assez complet, arrivent à des chiffres encore plus élevés : 73,4 % des coronariens mis en observation, présentent des valeurs du rapport phospholipides / cholestérol égales ou supérieures à l'unité ; si bien que la moyenne de ces rapports est de 1,13. Ces auteurs concluent que, de toute évidence, un rapport phospholipides / cholestérol inférieur à 1,00, ne peut-être considéré comme significatif de l'affection athéromateuse.

D'autres auteurs arrivent à des conclusions semblables (79-87-105-140). Si bien que JACKSON et WILKINSON (107-108) ont pu dire que ce rapport "n'existait que dans l'imagination des chimistes". et que "si une relation mathématique pouvait être établie entre phospholipides et cholestérol total sériques, il ne pouvait s'agir que d'un artifice mathématique, mais non d'une relation biologique". Les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol inférieures à 1,00, que l'on constate dans certaines maladies, ne sont que le reflet d'une hypercholestérolémie, et par suite, en ce qui concerne l'athérosclérose, la connaissance du rapport phospholipides / cholestérol n'est pas plus utile que celle de la simple cholestérolémie, tant décriée.

D'ailleurs, les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol que nous avons trouvées, montrent bien le peu d'intérêt que cet élément présente dans l'étude de l'athéromatose. La moyenne générale de 0,95 est très semblable à celle obtenue chez les sujets normaux (0,94), et nous remarquons que 36 % des sujets ont des valeurs égales ou supérieures à l'unité. La différence signalée, lors de l'étude de la phospholipémie entre hommes et femmes, réapparaît ici, puisque les femmes présentent une valeur moyenne : 0,84, bien inférieure à celle obtenue chez les hommes : 0,99. Mais là aussi, l'âge ne semble pas avoir une influence très nette : 1,02 pour les sujets de moins de 45 ans, contre 0,94 pour les sujets de plus de 45 ans.

C.- SUJETS HEPATIQUES

Si le rôle du foie dans le métabolisme des lipides est fort important, il est loin d'être exclusif, aussi une atteinte hépatique ne retentit-elle pas toujours nettement sur la lipémie.

Cependant, nous rappellerons que ces lipides sériques sont, dans le milieu aqueux et homogène que constitue le sérum sanguin, solubilisés grâce aux cénapses lipido-protidiques (MACHEBOEUF), cénapses qui "masquent" en quelque sorte ces lipides à leurs solvants habituels (éther, chloroforme....) Or, dans certaines affections hépatiques, des lipides sont extractibles directement par l'éther, parfois même en assez forte proportion. (189-191-216-217-218). Ce qui montre que les modifications que peuvent subir les lipides sériques, ne sont pas toujours d'ordre quantitatif, mais également d'ordre physico-chimique.

°
° °

Afin d'étudier plus aisément les modifications des taux des divers lipides sériques, au cours des affections hépatiques, nous avons adopté la classification schématique de BENARD et GAJDOS (183), en la limitant aux affections intéressantes, du point de vue auquel nous nous sommes placés :

- cirrheses hépatiques
- hépatites ictérigènes, infectieuses ou toxiques
- ictères par obstruction des voies biliaires
- hépatomégalies par surcharge
- cirrhose biliaire primitive
- xanthomatose essentielle
- cancer du foie.

I.- LIPIDES TOTAUX

=====

Cirrhoses hépatiques.

L'abaissement des lipides totaux est une notion classique dans la cirrhose hépatique, et plus particulièrement dans les cirrhoses graves (20) les cirrhoses atrophiques (217) et les cirrhoses portales (90), les taux pouvant s'abaisser à 4 g. ‰ . Toutefois BENARD et GAJDOS (183) font remarquer que "malgré les modifications profondes de la richesse du foie en lipides, la lipémie ne subit pas de variations importantes. La teneur du sérum en acides gras et lipides totaux reste en effet le plus souvent normale. Sa diminution ne s'observe que dans les cas très graves, à la période terminale." GOLDBLOOM, EIBER et BOYD (82) soulignent la possibilité de taux normaux dans les cas de cirrhose sans ictère.

De leur côté CHABROL et coll., utilisant la réaction sulfo-phospho-vanillique, indiquent, au cours des cirrhoses, une diminution parallèle de tous les lipides. On trouve les valeurs extrêmes suivantes dans ces cirrhoses, avec jaunisse, de pronostic sévère : 2,85 à 4,55 g. ‰ (36). Par contre, s'il n'y a pas d'ictère, la lipémie demeure normale (35).

Le groupe des 39 sujets cirrhotiques que nous avons constitué présente des taux de lipémie oscillant entre 3,62 et 8,80 g. ‰ . Le taux moyen est de 5,64 g. ‰ , donc inférieur à celui trouvé pour les sujets normaux (5,96 g. ‰). Mais, en se rapportant aux tableaux groupant tous les résultats obtenus (voir page 161), nous pouvons constater que près de la moitié des sujets ont des taux normaux, ou même supérieurs à la normale. Les hommes semblent avoir des valeurs de lipémie légèrement supérieures à celles trouvées chez les femmes : 5,83 contre 5,24 g. ‰ . Quant aux deux groupes de sujets constitués suivant qu'ils ont plus ou moins de 45 ans, nous avons obtenu les moyennes suivantes : 5,60 g. ‰ pour les moins de 45 ans et 5,64 g. ‰ pour les autres.

Hépatites ictérogènes, infectieuses ou toxiques.

Dans l'ictère catarrhal, d'ordinaire bénin, le taux des lipides totaux reste le plus souvent dans les limites normales : 6 à 7 g. ‰ (82-183-217). Dans certaines formes prolongées, il y a une augmentation de la lipémie, mais modérée et passagère (20) sauf évidemment évolution vers l'ictère grave. En utilisant la réaction sulfo-phospho-vanillique, CHIRAY et DEBRAY (39) notent une légère hyperlipémie dans l'hépatite avec ictère et CHABROL (37) trouve un taux normal, ou diminué, lorsque l'hépatite inflammatoire évolue pour son compte, ou vient se greffer sur l'obstacle biliaire.

Dans l'ictère infectieux, les taux semblent le plus souvent normaux (217) quelquefois augmentés (36). C'est ainsi que, dans leurs travaux, CHABROL, BOSZORMENYI et FALLOT (36) donnent comme valeurs extrêmes : 5,95 et 10,83 g. ‰ .

Ictères par obstruction des voies biliaires principales.

C'est dans ce groupe que l'on trouve les augmentations les plus fréquentes de la lipémie (221). C'est ainsi que TAYEAU (217) signale des valeurs allant de 10 à 25 g. ‰ . BALFOUR (15) signale lui aussi une augmentation fréquente des lipides sanguins dans l'ictère par obstruction, mais fait remarquer que celle-ci ne constitue pas un signe pathognomonique, car existant dans d'autres affections, qui n'ont rien à voir avec la pathologie du foie et du tractus digestif.

La réaction sulfo-phospho-vanillique, entre les mains de ses auteurs, donne également des taux élevés allant de 10,80 à 13,75 g. ‰ (36-37-152) permettant même le diagnostic de l'ictère chirurgical (35).

Ayant effectué des dosages sur quelques sérums de sujets atteints d'ictères par obstruction des voies biliaires, nous avons trouvé les taux de lipémie suivants : 10,12 - 16,37 - 48,00 g. ‰ .

Hépatomégalies par surcharge.

Dans la stéatose hépatique, dont VAGUE fournit une étude complète (220) la lipémie est variable, parfois élevée, plus souvent normale, allant de 6 à 8 g. ‰ (183). Elle peut être diminuée chez les cachectiques.

Cirrhose biliaire primitive.

Comme dans la cholostase simple ou la cirrhose cholostatique, on trouve dans la maladie de Hanot une hyperlipémie nette, autour de 10 g. ‰ (221) mais le sérum n'est pas lactescent (196).

Cirrhose biliaire xanthomateuse.

Dans la xanthomatose essentielle, l'hyperlipémie est constante. Cette élévation très importante de la lipémie totale est conditionnée par celle de la phospholipémie et de la cholestérolémie (60-90-137-219). D'ailleurs, pour KUNKEL et AHRENS (6) toute hyperlipémie supérieure à 20 g. ‰ entraîne la production "pratiquement obligatoire" de xanthomes.

Cancer du foie.

Les valeurs de la lipémie sont variables. Selon CAROLI (33) les cancers réalisent un syndrome humoral d'hyperlipémie forte dans la moitié des cas, alors que GOLDBLOOM, EIBER et BOYD constatent une hypolipémie dans les cancers malins non ictériques. (82).

II.- CHOLESTEROL

=====

Les variations du cholestérol dans le sang et les différents tissus ont été largement étudiées au cours des affections hépatiques. A tel point que la détermination de la cholestérolémie est l'analyse la plus couramment effectuée en pathologie hépatique.

Et cependant JONES (110) opérant sur un nombre élevé de malades atteints de diverses affections hépatiques, conclut qu'il n'existe que de rares cas où la cholestérolémie totale peut être significative. De même pour PETERS et MAN (175) seules les variations constatées chez un même sujet peuvent permettre un diagnostic par comparaison.

Cirrhoses.

La chute parfois importante de taux de cholestérol sérique, dans les cirrhoses, semble être devenue une notion classique, de nombreux auteurs l'ayant particulièrement soulignée (21-39-90-217). De plus CHABROL et SALIET (35- in 183) considèrent comme un pronostic grave une cholestérolémie inférieure à 1,20 g. ‰ , alors que des cholestérolémies supérieures à 2,00 g. ‰ sont compatibles avec une survie prolongée.

Pourtant d'autres auteurs, comme FIESSENGER et GORSKI, POLONOVSKI, DESGREZ et LAMBOTTE (in 183) signalent des cirrhoses graves, rapidement mortelles avec cholestérolémie normale.

Personnellement, nous avons trouvé des taux de cholestérolémie allant de 1,25 à 2,58 g. ‰ , et constituant une valeur moyenne de 1,73 g. ‰ . Nous n'avons noté que peu de différence entre les hommes ($m = 1,75$ g. ‰) et les femmes ($m = 1,71$ g. ‰), comme entre les sujets de moins de 45 ans ($m = 1,79$ g. ‰) et ceux de plus de 45 ans ($m = 1,72$ g. ‰).

Hépatites ictériques.

Dans les hépatites ictériques bénignes, le taux de cholestérol sérique est le plus souvent normal (21), n'ayant tendance à diminuer que s'il se produit une aggravation (39-183). D'ailleurs, comme l'ont bien mis en évidence des expériences déjà anciennes de MAN et NAGATH, ou de FRANKE et MALCZINSKY, la chute régulière de la cholestérolémie est attribuée à l'effondrement fonctionnel de la cellule hépatique.

Ictères par obstruction.

Comme la notion d'hypocholestérolémie dans les cirrhoses, celle d'hypercholestérolémie dans les ictères par obstruction semble sujette à controverse. Nombreux sont les auteurs indiquant une augmentation du cholestérol sérique dans ces ictères (21-90-144-217). Ainsi, CHIRAY et DEBRAY (39) notent des taux oscillant autour de 2,50 g. ‰ . MATHIVAT (152) constate que 80 % des ictères par obstruction présentent un taux supérieur à 1,50 g. ‰ . Pourtant d'autres auteurs signalent des taux normaux (CHABROL, FIESSINGER) parfois même des cas d'hypocholestérolémie (CHAUFFARD).

Les quelques dosages que nous avons effectués nous ont donné les résultats suivants : 2,71, 3,81, 9,60 g. ‰ .

Cirrhose biliaire primitive.

Dans la cirrhose biliaire primitive, l'hypercholestérolémie est constante, et supérieure à 2,00 g. ‰ (196).

Xanthomatose essentielle.

Au cours de la xanthomatose essentielle, les taux atteignent couramment 2,60 g. ‰ (60-183).

Cancer du foie.

La cholestérolémie est le plus souvent normale, et son augmentation est un signe d'évolution aigüe (183).

3. Phospholipides

Comme nous l'avons déjà dit à propos des sujets normaux, les déterminations systématiques de la phospholipémie sont relativement rares et d'ailleurs contradictoires.

Ainsi, selon BENARD et GAJDOS (20) la teneur du sérum en phospholipides ne semble pas subir, chez les hépatiques, de modifications statistiquement significatives. Par contre, REUBI (190) estime que les phospholipides sériques sont soumis à des variations pathologiques plus significatives que le cholestérol, et que leur détermination peut apporter un élément diagnostique différentiel.

Cirrhoses.

Opérant sur des sujets cirrhotiques, CHABROL (36) trouve des valeurs sensiblement normales, alors que GOLDBLOOM et coll. (82) indiquent une hyperphospholipémie. Dans les cas de cirrhoses portales (90), et dans les cirrhoses avancées (27), on note une chute importante de la phospholipémie.

En comparant nos résultats aux taux normaux, nous constatons une certaine diminution des valeurs, puisque la valeur moyenne est de 1,65 g. ‰ et les valeurs extrêmes 0,96 et 2,66 g. ‰. Cette diminution des taux est bien plus marquée chez les femmes, car le taux moyen tombe, chez elles, à 1,52 g. ‰, alors que celui des hommes reste à 1,71 g. ‰. Quant à l'âge, il semble aggraver l'effet de la cirrhose, puisque les taux passent, en moyenne, de 1,76 g. ‰ pour les sujets de moins de 45 ans, à 1,62 g. ‰ pour ceux de plus de 45 ans.

Hépatites.

Dans l'ensemble, on note une élévation du taux des phospholipides, surtout pendant la phase active de l'hépatite (144-176). Par contre ALBRINK (8) affirme la stabilité des valeurs des phospholipides à choline dans l'hépatite aiguë, stabilité donnant des chiffres voisins de la normale : 1,50 à 1,80 g. ‰. Dans l'hépatite infectieuse, on note une légère augmentation des phospholipides. (90). D'ailleurs CHABROL (36) distingue un ictère infectieux d'un ictère par obstruction selon le taux de phospholipides sériques : si celui-ci est inférieur à 2,00 g. ‰, il s'agit d'un ictère infectieux ; s'il est supérieur à 2,50 g. ‰, il s'agit d'un ictère par obstruction.

Ictères par obstruction.

Signalons tout d'abord, avec WEIL et RUSSEL (225), l'abondance des travaux qui depuis 20 ans étudient la phospholipémie par ligature expérimentale du cholédoque chez divers animaux de laboratoire : l'hyperphospholipémie obtenue est nette.

Cliniquement, on constate également une nette hyperphospholipémie (27-90), attribuable à l'hyperproduction de phospholipides par le foie (15-177).

Nos résultats confirment ce point de vue, puisqu'ils sont les suivants : 2,83 , 9,22 , 19,32 g. %/oo .

4. Rapport phospholipides/cholestérol

Le rapport phospholipides / cholestérol a été très peu étudié au cours des affections hépatiques. Si l'on en croit MAN, phospholipides et cholestérol évoluant généralement dans le même sens, le rapport reste à peu près constant. Cependant d'autres auteurs signalent certaines variations (80). Plus particulièrement REUBI (190) trouve dans les ictères par obstruction, dans les cirrhoses biliaires, un rapport supérieur à l'unité, alors que dans l'atrophie jaune aigue, d'évolution rapide, ce rapport phospholipides / cholestérol tombe au-dessous de 1,00. Pour VAGUE (221) le rapport s'abaisse souvent lorsque la cholestérolémie augmente, car le taux des phospholipides ne suit pas aussi rapidement cette augmentation, si bien que le pronostic d'une hypercholestérolémie sera d'autant plus grave que le rapport phospholipides / cholestérol sera bas.

DEUXIEME PARTIE

-O-O-OO-O-O-

EXPOSE DES METHODES DE CALCUL
STATISTIQUE UTILISEES

-O-O-OO-OO-O-O-

Les nombreux dosages que nous avons effectués, nous ont permis d'obtenir, pour chaque individu examiné, une valeur de lipémie, de cholestérolémie et de phospholipémie. L'intérêt de tels dosages serait que les valeurs trouvées permettent de faciliter le diagnostic. Pas plus que nos prédécesseurs, nous n'avons pu parvenir à ce résultat. Nous nous sommes demandé pourtant si nos différentes valeurs numériques pouvaient être groupées de telle façon qu'on puisse affirmer qu'un sujet présentant tels stigmates sanguins se range dans tel groupe de sujets. Seule l'utilisation du calcul statistique pouvait nous permettre d'obtenir un résultat valable.

Certes, une méfiance de principe a toujours plané sur les calculs statistiques, méfiance due à des conclusions discutables obtenues par des calculs mathématiquement exacts. Il est évident qu'aucun calcul statistique ne peut ajouter aux résultats expérimentaux, et, surtout, ne saurait corriger les défauts d'un plan d'investigation, ou d'une collecte incorrecte des données. Mais si un ensemble de résultats vaut la peine d'être étudié, il mérite de l'être selon des méthodes de calcul statistique convenables, et ce n'est qu'ainsi qu'il nous livrera toute l'information possible.

En présence des résultats d'une série de dosages, comme celle que nous avons réalisée, il est nécessaire de constituer des groupements de sujets, seule base d'une comparaison efficace. On essaiera ensuite de caractériser chaque groupement par une ou plusieurs valeurs. La classique moyenne arithmétique, en sera évidemment la première. Elle ne devra pas être la seule car cette valeur centrale, autour de laquelle se groupent les autres, ne donne qu'une idée fausse de l'échantillon, et en particulier, ne précise pas le degré de dispersion des mesures. Une étude des distributions de fréquences sera donc aussi nécessaire que le seul établissement de la moyenne arithmétique.

En opérant ainsi, il sera alors possible de comparer plusieurs lots de sujets, et d'en déduire soit leur similitude, soit au contraire leur dissemblance, ce que la simple comparaison des moyennes arithmétiques (pourtant si souvent effectuée !) ne permet pas de faire avec sécurité.

Enfin, il conviendra de se demander dans quelle mesure les résultats obtenus d'après un nombre limité d'individus peuvent être considérés comme valables pour l'ensemble de la population dont ils proviennent. Une telle extrapolation est aussi du ressort des méthodes de calcul statistique.

La connaissance de ces techniques élémentaires de statistique est indispensable pour toute recherche clinique, et, récemment, certains auteurs ont pu montrer la supériorité des résultats obtenus par l'analyse statistique discriminatoire appliquée aux données de l'électrophorèse des protéines du sérum, pour la distinction entre ictères "médicaux" et "chirurgicaux" (38 - 97). Pourquoi donc s'abstenir d'introduire le calcul statistique en Biologie, puisqu'il fournit au clinicien une donnée supplémentaire tout aussi interprétable qu'une valeur de cholestérolémie, par exemple (198) ?

Aussi, dans cette deuxième partie de notre travail, allons-nous exposer, rapidement, les méthodes de calcul statistique que nous avons utilisées. Nous ne visons nullement à faire connaître tous les procédés de calcul statistique applicables à la Biologie, et encore moins à donner une explication mathématique rigoureuse, que l'on pourra trouver dans des ouvrages spécialisés (133-135). Nous verrons, tout d'abord, comment grouper et présenter les données numériques, pour ensuite pouvoir en tirer une interprétation statistique correcte.

A.- GROUPEMENT et PRESENTATION
DES DONNEES NUMERIQUES

I.- DISTRIBUTIONS DE FREQUENCES

Pour que les résultats numériques puissent être aisément utilisables, il faut les mettre en ordre, et les présenter sous une forme faisant ressortir le nombre d'observations entrant dans une catégorie donnée, c'est-à-dire la fréquence de ces observations.

En conséquence, tous les résultats seront rangés par ordre numérique croissant, puis répartis en "classes". Une classe est un sous-groupe contenant les observations comprises entre des limites déterminées. L'intervalle compris entre ces limites peut avoir une amplitude variable ; mais de toutes façons, les classes choisies doivent être définies sans ambiguïté, et avoir, évidemment, toutes le même intervalle, être contiguës et ne pas se chevaucher. On appelle point médian de chaque classe, le point correspondant à la moyenne arithmétique des deux limites de la classe.

Le nombre d'observations contenu dans chacune des classes représente la fréquence.

Ainsi, considérant les différentes valeurs de lipémie que nous avons trouvées dans un groupe de 63 sujets normaux, nous les groupons d'abord par ordre croissant :

4,05 - 4,08 - 4,57 - 4,75 - 4,82 - 4,87 - 4,94 - 5,00 - 5,00 -
5,10 - 5,10 - 5,12 - 5,12 - 5,20 - 5,30 - 5,31 - 5,50 - 5,50 -
5,52 - 5,53 - 5,62 - 5,65 - 5,72 - 5,73 - 5,78 - 5,80 - 5,81 -
5,83 - 5,84 - 5,85 - 5,85 - 5,92 - 5,94 - 5,95 - 5,96 - 6,00 -
6,15 - 6,16 - 6,20 - 6,25 - 6,25 - 6,30 - 6,38 - 6,39 - 6,41 -
6,42 - 6,50 - 6,52 - 6,52 - 6,60 - 6,60 - 6,62 - 6,64 - 6,72 -
6,75 - 6,84 - 7,10 - 7,16 - 7,42 - 7,44 - 7,65 - 8,02 - 8,15 -

Puis, nous les répartissons en classes, chaque classe ayant, par exemple, un intervalle de : 0,50 g. ‰, ce qui nous donne le tableau suivant :

CLASSES	VALEURS	FREQUENCES
4,00 à 4,49	4,05-4,08-	2
4,50 à 4,99	4,57-4,75-4,82-4,87-4,94-	5
5,00 à 5,49	5,00-5,00-5,10-5,10-5,12- 5,12-5,20-5,30-5,31-	9
5,50 à 5,99	5,50-5,50-5,52-5,53-5,62 5,65-5,72-5,73-5,78-5,80 5,81-5,83-5,84-5,85-5,85 5,92-5,94-5,95-5,96-	19
6,00 à 6,49	6,00-6,15-6,16-6,20-6,25 6,25-6,30-6,38-6,39-6,41 6,42	11
6,50 à 6,99	6,50-6,52-6,52-6,60-6,60 6,62-6,64-6,72-6,75-6,84	10
7,00 à 7,49	7,10-7,16-7,42-7,44-	4
7,50 à 7,99	7,65-	1
8,00 à 8,49	8,02-8,15	2

L'ensemble des fréquences constitue une "Distribution de Fréquences", et sa représentation, une "Table de Fréquences".

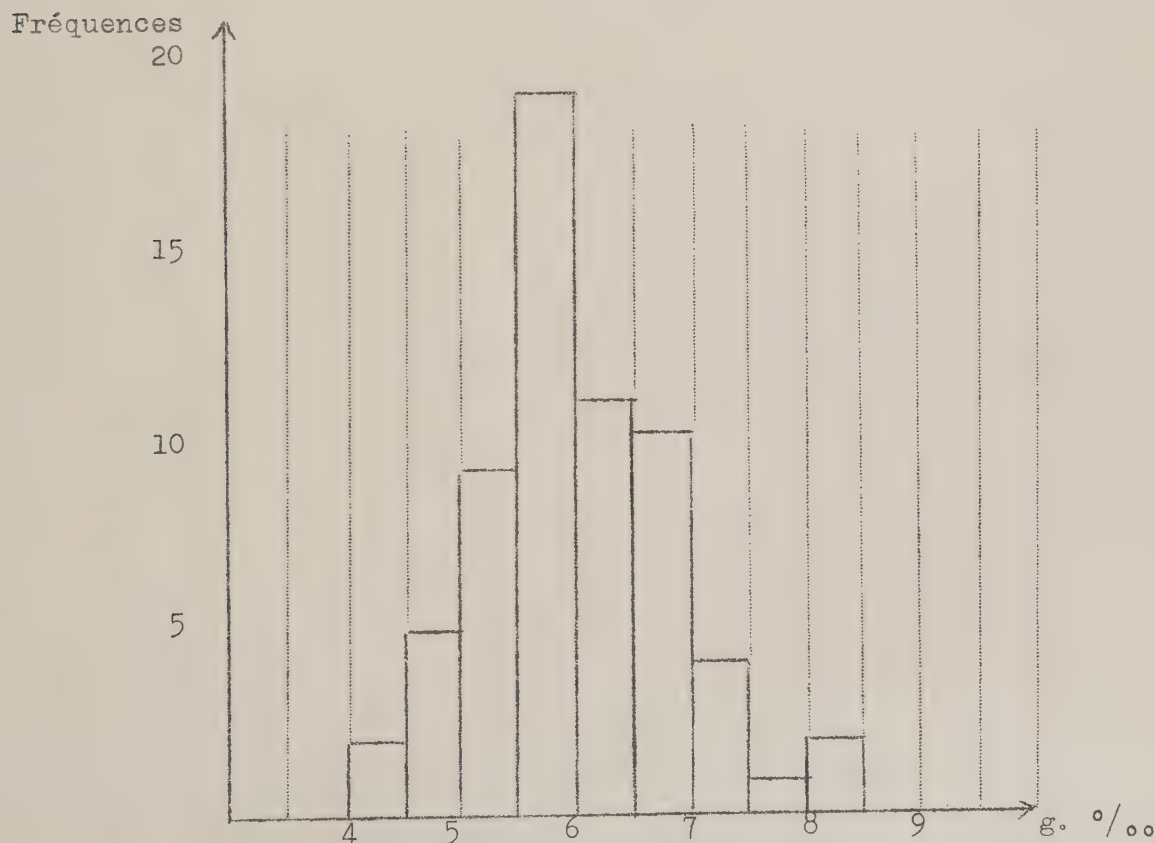
II.- HISTOGRAMMES

=====

Il est souvent commode d'employer des représentations graphiques, soulignant mieux l'intérêt de l'étude des distributions de fréquences et permettant, par une vue d'ensemble plus frappante, d'en faire apparaître immédiatement les particularités.

C'est ainsi, que la représentation, sous forme d'histogramme est la plus courante. Pour construire un histogramme, on porte, en ordonnées, la fréquence de chaque classe, et son intervalle en abscisses. On obtient une courbe "en escalier" ou "en tuyaux d'orgues" très caractéristique. Les échelles des valeurs portées en abscisses et en ordonnées sont arbitraires, et choisies de façon à donner un ensemble équilibré.

Ainsi, pour les valeurs de lipémie précédemment citées, nous obtenons l'histogramme suivant :



NORMALITE DES HISTOGRAMMES.

Si l'on avait la possibilité de faire un nombre infiniment grand d'observations, l'allure des histogrammes serait entièrement modifiée. L'amplitude des classes pourrait être plus petite, et l'on n'observerait plus une succession de "tuyaux d'orgues", mais une courbe continue théorique, appelée courbe de fréquences.

Il est évident que, par suite du nombre restreint des observations et de la dispersion des résultats, nous n'aurons jamais identité entre la courbe réelle et la courbe théorique. Mais nous pouvons apprécier cet écart, comme nous allons le voir, et en déduire si la courbe réelle peut être considérée comme une représentation valable des résultats.

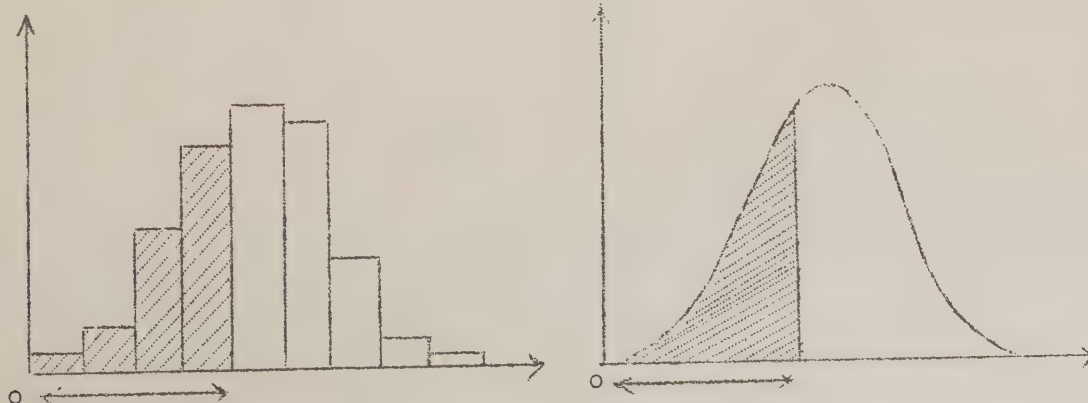
Les courbes de fréquences peuvent avoir des formes très diverses. La courbe "en cloche", ou courbe de Gauss, est celle que l'on rencontre le plus souvent en Biologie. S'exprimant par une équation simple, elle pourra être étudiée mathématiquement et statistiquement.

Cependant, il n'est pas suffisant de se baser sur l'allure d'un histogramme pour conclure à la nature gaussienne de sa courbe de fréquences : il faut vérifier mathématiquement la correspondance. En effet, seules les distributions de fréquences d'allure gaussienne pourront être comparées statistiquement, et seule la constatation de l'allure "en cloche", et par conséquent symétrique, d'une distribution de fréquences permettra de conclure à l'homogénéité du groupement.

Il faut donc rechercher si les distributions de fréquences sont approximativement "normales" (la courbe de Gauss étant aussi appelée courbe normale, en calcul des probabilités).

Méthode des probits

La méthode dite "des probits" va nous permettre cette déduction. Son principe est simple. Il consiste à comparer la surface réelle comprise entre l'origine 0 et la limite supérieure de chaque classe dans un histogramme, avec la même surface théorique dans une courbe de Gauss (voir schémas suivants).



Plus la différence entre ces 2 surfaces sera faible, plus la courbe réelle constituera la représentation d'un groupe homogène de sujets, donc la représentation valable d'une population.

Sans nous étendre sur l'explication mathématique de la méthode des probits, nous dirons qu'une telle comparaison nécessite le calcul, à partir des fréquences de chaque classe, des fréquences cumulées, puis de leur pourcentage (c'est à dire des fréquences relatives cumulées). Ainsi, pour les fréquences successives :

$$z_1 \quad z_2 \quad z_3 \quad \dots \quad z_n$$

on calcule les fréquences cumulées :

$$A = z_1$$

$$B = z_1 + z_2$$

$$C = z_1 + z_2 + z_3$$

$$\dots$$

$$N = z_1 + z_2 + z_3 + \dots + z_n$$

Puis, on calcule les fréquences relatives cumulées

$$A\% = \frac{z_1}{N} \times 100$$

$$B\% = \frac{z_1 + z_2}{N} \times 100$$

$$C\% = \frac{z_1 + z_2 + z_3}{N} \times 100$$

$$\dots$$

On cherchera alors, dans une Table des Aires de la Courbe Normale Réduite (133) les valeurs :

$$X_1 \quad X_2 \quad X_3 \quad \dots \quad X_n$$

correspondant respectivement à :

$$A\% \quad B\% \quad C\% \quad \dots \quad N\%$$

Pour un pourcentage inférieur à 50%, la valeur correspondante de X est négative. Pour éviter de telles valeurs négatives pour X, on convient d'avoir

d'ajouter algébriquement : + 5 , aux nombres X_1 , X_2 , X_3 , ... , X_n .

Les nouvelles valeurs :

$$X'_1 = X_1 + 5$$

$$X'_2 = X_2 + 5$$

.....

$$X'_n = X_n + 5$$

sont appelées les probits des valeurs correspondantes A % , B % , ...

Sur des axes de coordonnées, on porte alors, en abscisses, les valeurs des points médians de chaque classe (x_1 , x_2 , x_3 , ..., x_n) et en ordonnées, les probits correspondants.

On construit alors le diagramme des points de coordonnées :

$$x_1, X'_1 \quad x_2, X'_2 \quad x_3, X'_3 \quad \dots \quad x_n, X'_n$$

Si ces points sont alignés, on peut en déduire que la distribution initiale des z est une distribution normale.

En fait, les points ne sont jamais parfaitement alignés. Il faut alors tracer la droite qui représentera "au mieux" la distribution, et l'on pourra apprécier "à vue" la linéarité ou la non-linéarité.

Ainsi, pour l'exemple pris précédemment, nous avons le calcul et le graphique suivants, qui montrent que notre ensemble de lipémies s'écarte peu d'une distribution gaussienne, résultat auquel on devait s'attendre.

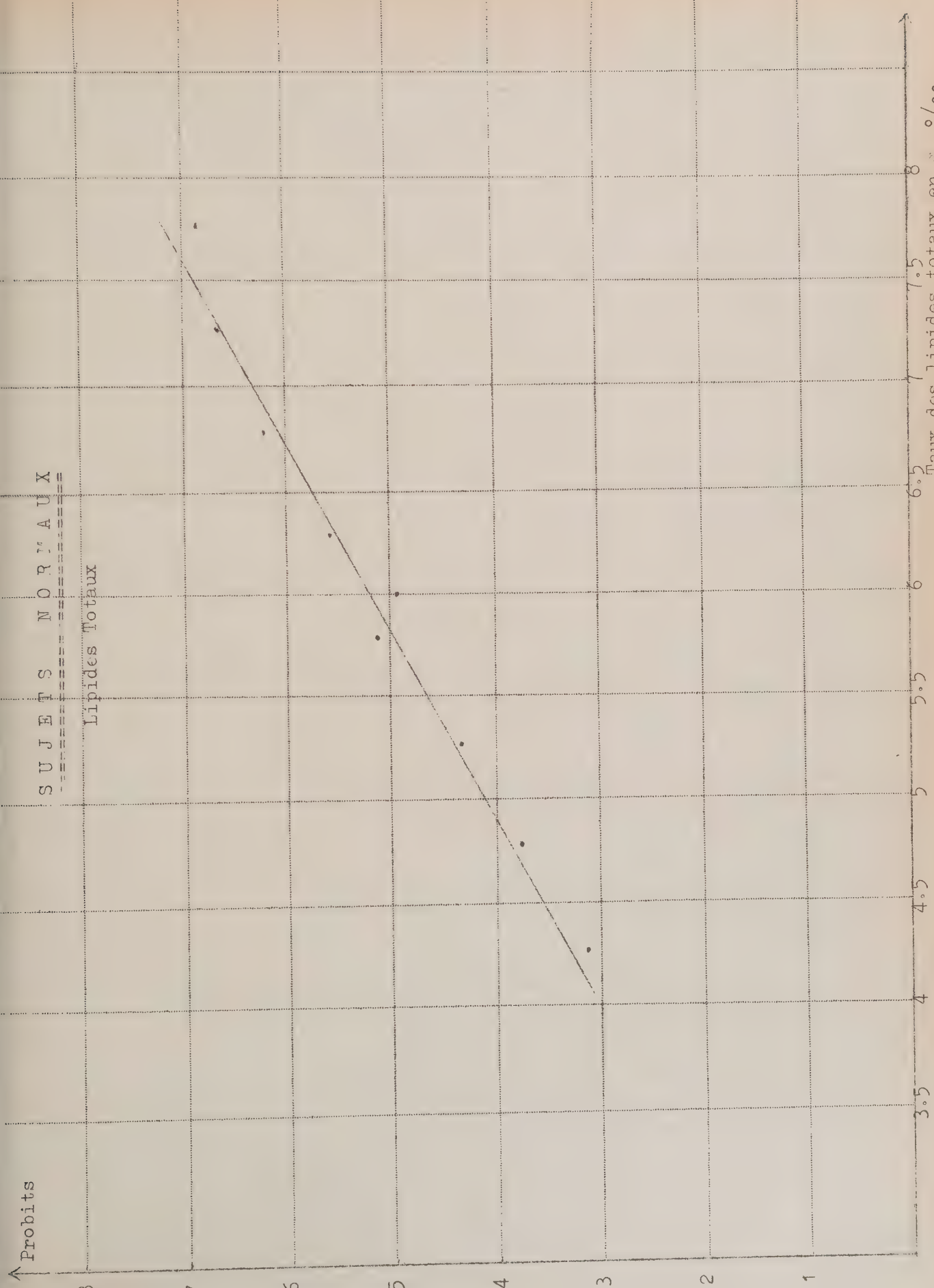
Classes	Fréq. obs.	Fréq. cumul.	F. rel. cumul.	X	Probits
4,00 à 4,49	2	2	3,2	- 1,85	3,15
4,50 à 4,99	5	7	11,1	- 1,22	3,78
5,00 à 5,49	9	16	25,4	- 0,65	4,35
5,50 à 5,99	19	35	55,5	+ 0,15	5,15
6,00 à 6,49	11	46	73,0	+ 0,61	5,61
6,50 à 6,99	10	56	88,8	+ 1,22	6,22
7,00 à 7,49	4	60	95,2	+ 1,67	6,67
7,50 à 7,99	1	61	96,8	+ 1,85	6,85
8,00 à 8,49	2	63	100		

↑ Probits

SUJETS NORMAUX

Lipides Totaux

Taux des lipides totaux en g. %



Méthode de l'anamorphose galtonienne.

Une méthode plus pratique, parce que plus rapide; l'anamorphose galtonienne, ne fait appel qu'aux fréquences relatives cumulées et à un papier quadrillé spécial, évitant le calcul des probits. Là aussi, les points ayant, comme coordonnées, en abscisses le point médian de la classe, et en ordonnées le pourcentage de fréquence cumulée correspondant à cette classe, sont en ligne droite.

Cette droite doit se rapprocher le plus possible de la droite théorique, dite droite de HENRY, qui passe par trois points remarquables :

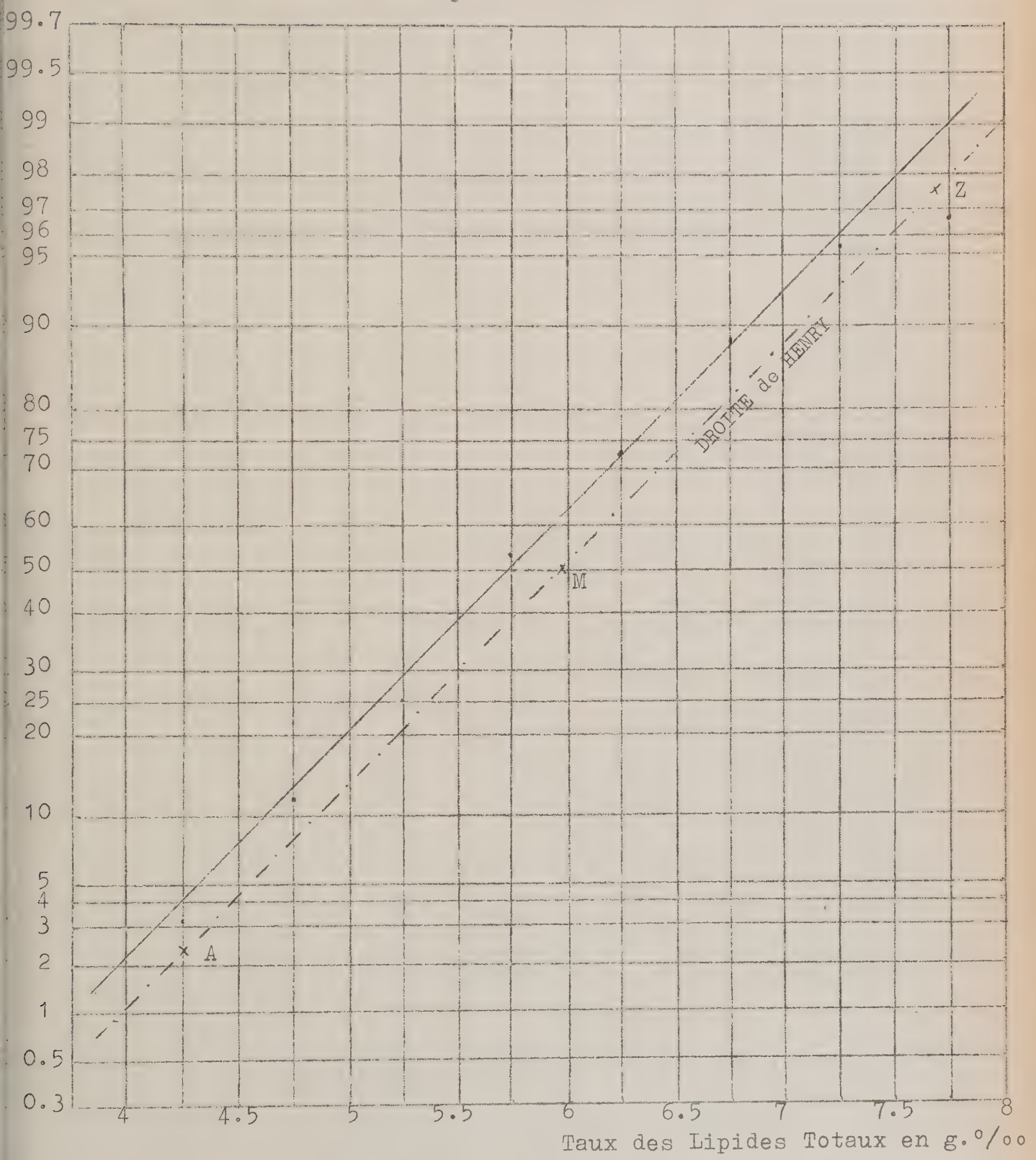
point A	de coordonnées	2,5 %	et	- 2 σ
point M	de coordonnées	50 %	et	moyenne arithmétique
point Z	de coordonnées	97,5 %	et	+ 2 σ

Nous verrons plus loin la signification de σ (page 57)

Le même exemple traité par la méthode des probits, donne par l'anamorphose galtonienne le graphique suivant :

SUJETS NORMAUX

Lipides Totaux



III.- PARAMETRES DES DISTRIBUTIONS DE FREQUENCES

Les distributions de fréquences, ainsi réalisées et justifiées, ne présenteraient par elles-mêmes qu'un intérêt relatif, s'il n'était possible d'en déduire des valeurs caractéristiques, représentatives des propriétés principales de chaque distribution. Ces valeurs caractéristiques, encore appelées paramètres de distribution, sont nombreuses, et nous n'envisagerons ici que la moyenne arithmétique, la variance et l'écart-type.

MOYENNE ARITHMETIQUE.

Rappelons que celle-ci m , est définie comme le quotient de la somme des valeurs obtenues, par le nombre de ces valeurs :

$$m = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n} = \frac{\sum x}{n}$$

Si nous reprenons l'exemple initialement choisi, concernant les lipémies des 63 sujets normaux, nous avons une somme des valeurs égale à : 375,79 g., et par suite, une moyenne arithmétique de :

$$m = \frac{375,79}{63} = 5,9649 \text{ g. } \text{‰}$$

VARIANCE.

Considérons une distribution comprenant n observations :

$$x_1 \quad x_2 \quad x_3 \quad \dots \quad x_n$$

Les écarts à la moyenne arithmétique sont :

$$d_1 = x_1 - m \quad d_2 = x_2 - m \quad d_3 = x_3 - m \quad \dots \quad d_n = x_n - m$$

On appelle variance de la distribution, et on la symbolise par la lettre s^2 , la moyenne arithmétique des carrés des écarts, soit :

$$s^2 = \frac{\sum d^2}{n} = \frac{\sum (x - m)^2}{n}$$

Notons que, pour les petites séries, on divise par $(n - 1)$

Pour le groupe précédemment étudié, nous avons :

$$v = \frac{46,3021}{63 - 1} = 0,746808$$

ECART-TYPE.

L'écart-type (ou écart quadratique moyen, ou écart standard, ou déviation standard), qui a pour symbole σ , est la racine carrée de la variance.

$$\sigma = \sqrt{v}$$

Ce qui donne, pour l'exemple choisi :

$$\sigma = \sqrt{0,746808} = 0,8642$$

Cet écart-type est couramment utilisé, en statistique, pour caractériser la dispersion absolue. En effet, ce paramètre détermine l'aspect de la courbe "en cloche" que représente le mode de distribution normale. Par sa définition même, il tient compte de toutes les observations, et sa valeur est plus ou moins élevée selon que les écarts par rapport à la moyenne sont plus ou moins grands. Il s'en suit que, plus la courbe de Gauss est "aplatie", plus la valeur de l'écart-type est élevée, et inversement.

Pour pouvoir comparer la dispersion de diverses distributions, on fait appel au coefficient de variation, qui est le rapport, sous forme de pourcentage, de l'écart-type à la moyenne :

$$\frac{\sigma}{m} \times 100 \%$$

Soit, par exemple :

$$\frac{0,8642}{5,9649} = 14,48 \%$$

Nous venons de voir les définitions et méthodes concernant la mise en ordre, et la présentation des résultats numériques. Il est ainsi possible de décrire des phénomènes biologiques, avec le maximum de clarté et de simplicité, puis d'en tirer des conclusions importantes, ou simplement intéressantes. Mais tout rapport entre 2 lots de sujets n'a pu être estimé qu'approximativement par l'utilisation des moyennes arithmétiques et des écarts-types.

Nous allons, maintenant, exposer quelques unes des techniques que la statistique met à la disposition du biologiste pour chiffrer ce qui n'a été qu'impression jusque là.

B.- INTERPRETATION STATISTIQUE DES DONNEES NUMERIQUES

Il est courant, dans les études biologiques, d'effectuer deux ou plusieurs séries de recherches, et non une seule. Le Biologiste désire en effet, souvent, comparer des résultats d'ensemble, pour juger de la similitude ou de la dissemblance de deux lots, ou échantillons. Nous avons dit que les paramètres des distributions de fréquences lui permettaient déjà d'avancer, avec beaucoup de prudence, une première conclusion.

Une étude mathématique statistique, doit maintenant apporter une confirmation chiffrée des "impressions premières", voire même mettre en lumière des analogies ou des différences qui n'auraient pas paru évidentes par elles-mêmes. Parmi les nombreuses méthodes qu'il est possible d'utiliser, nous ne citerons que :

- . la comparaison des échantillons deux à deux
soit par leurs moyennes arithmétiques
soit par leurs variances
- . l'analyse de la variance
- . l'étude des corrélations

I.- COMPARAISON DES MOYENNES

de DEUX ECHANTILLONS

=====

A partir des notions courantes de moyennes arithmétiques, il est déjà possible de déterminer la probabilité pour que la différence, constatée entre deux moyennes de valeurs, ne soit pas due exclusivement au hasard, et, par conséquent, d'affirmer que les deux échantillons étudiés n'appartiennent pas à une même population homogène quant au caractère étudié.

Pour cela, il est nécessaire de calculer :

. Les moyennes arithmétiques de chaque échantillon :

M_a ... pour l'échantillon a groupant n_a sujets

M_b ... pour l'échantillon b groupant n_b sujets

en choisissant pour premier échantillon (a), évidemment, celui qui a la plus forte moyenne, de façon que $(M_a - M_b)$ soit positif.

. L'écart entre chaque valeur trouvée et la moyenne :

$d_1 \quad d_2 \quad d_3 \quad \dots \quad d_n$

. Les carrés de ces écarts :

$d_1^2 \quad d_2^2 \quad d_3^2 \quad \dots \quad d_n^2$

et la somme de ces carrés :

$$\sum d_a^2 \quad \text{et} \quad \sum d_b^2$$

On calcule alors la variance "estimée" d'une population qui grouperait les deux échantillons étudiés a et b :

$$s_e = \frac{\sum d_a^2 + \sum d_b^2}{n_a + n_b - 2}$$

d'où l'écart-type "estimé" :

$$\sigma_e = \sqrt{s_e}$$

On passe ensuite au paramètre t défini par la relation :

$$t = \frac{M_a - M_b}{\sigma_e \sqrt{\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b}}}$$

et on lit, sur la Table des Seuils de Signification de t (133) une valeur T . Pour que la différence des moyennes soit significative, il faut que t soit supérieur à T .

Ainsi, nous pouvons nous demander, par exemple, si les hommes et les femmes hépatiques (non cirrhotiques) ont des taux de cholestérol significativement différents. En utilisant les chiffres que nous avons obtenus dans nos dosages, nous aurons :

• Moyennes arithmétiques $M_f = 2,1333$ $M_h = 1,9122$

• Somme des carrés des écarts : $\sum d_f^2 = 2,708760$ $\sum d_h^2 = 2,342614$

d'où l'écart-type "estimé" :

$$\sigma_e = \sqrt{\frac{2,708760 + 2,342614}{27 + 21 - 2}} = \sqrt{\frac{5,051374}{46}} = 0,3314$$

et la valeur de t :

$$t = \frac{2,1333 - 1,9122}{0,3314 \sqrt{\frac{1}{27} + \frac{1}{21}}} = \frac{0,2211}{0,0964374} = 2,29$$

En se reportant aux tables des seuils de signification de t , on trouve, pour :

$$n_a = 27 \quad \text{et} \quad n_b = 21$$

que t doit être supérieur à :

2,02 pour un test significatif

2,69 pour un test hautement significatif

Donc la différence entre le taux moyen de cholestérol des hommes et celui des femmes, chez les hépatiques non cirrhotiques, est significative. Elle n'est pas hautement significative, puisque pour le seuil de haute signification, la valeur donnée par la table est supérieure à celle du t calculé.

II.- COMPARAISON des VARIANCES

de DEUX ECHANTILLONS

=====

Il est également possible de comparer deux échantillons en utilisant non leurs moyennes arithmétiques, mais leurs variances.

Il nous faut connaître, comme précédemment,

- Les moyennes arithmétiques de chaque échantillon :

M_a ... pour l'échantillon a groupant n_a sujets

M_b ... pour l'échantillon b groupant n_b sujets

avec évidemment : $n = n_a + n_b$

- La somme des carrés des écarts de chaque valeur à la moyenne :

$$\sum d_a^2 \quad \text{et} \quad \sum d_b^2$$

On calcule maintenant, pour chaque échantillon, la variance de la moyenne :

$$v_m = \frac{\sum d^2}{n(n-1)}$$

Puis on effectue la somme de ces 2 variances de moyenne ainsi obtenues :

$$v_m^a + v_m^b$$

et l'on prend la racine carrée de cette somme :

$$\sigma_d = \sqrt{v_m^a + v_m^b}$$

Connaissant par ailleurs la différence des moyennes arithmétiques :

$$D = M_a - M_b$$

le calcul permet d'indiquer le pourcentage de chances (on dit aussi le coefficient de séduité) pour que les deux lots soient significativement différents, en comparant σ_d à la différence D des moyennes arithmétiques M_a et M_b . si la valeur absolue de D est supérieure à :

1,96 σ_d , la différence est significative à 95 chances sur 100
 2,58 σ_d , la différence est significative à 99 chances sur 100
 3,30 σ_d , la différence est significative à 999 chances sur 1000

Nous pouvons nous demander, par exemple, si les sujets athéromateux ont des taux de cholestérol significativement différents de ceux des sujets normaux. En utilisant les chiffres que nous avons obtenus dans nos dosages, nous aurons :

ATHEROMATEUX

$$M_a = 2,17$$

$$\sum d_a^2 = 7,1271$$

$$\sigma_{m_a}^2 = \frac{7,1271}{64 (64 - 1)} = 0,001768$$

NORMAUX

$$M_b = 1,98$$

$$\sum d_b^2 = 3,1546$$

$$\sigma_{m_b}^2 = \frac{3,1546}{63 (63 - 1)} = 0,000807$$

$$\sigma_d^2 = 0,001768 + 0,000807 = 0,002575$$

$$\sigma_d = \sqrt{0,002575} = 0,05074$$

$$D = 2,17 - 1,98 = 0,19$$

Nous constatons donc que :

$$D > 3,30 \sigma_d \text{ puisque } 3,30 \times 0,05074 = 0,167442$$

Les taux de cholestérol varient donc de façon hautement significative entre les sujets athéromateux et les sujets normaux.

III.- ANALYSE de la VARIANCE

=====

La méthode d'analyse de la variance, due à R.A. FISHER, permet d'étudier, en une seule fois, l'action de plusieurs facteurs sur une même variable.

C'est ainsi que le biologiste désireux d'étudier l'influence de divers états pathologiques sur la cholestérolémie humaine, pourrait comparer 2 à 2 ces différents états pathologiques. Plus rapidement, la méthode d'analyse de la variance lui permettra, en une seule série de calculs, de tirer des conclusions intéressantes sur la diversité des groupes qu'il aura constitués.

Pratiquement, pour ce faire, la succession des calculs sera la suivante :

Si nous convenons de représenter par :

x_{11} la 1ère valeur de cholestérolémie du groupe 1

x_{12} la 2ème valeur de cholestérolémie du groupe 1

.

x_{nn} la nème valeur de cholestérolémie du groupe n

On effectue la somme T de tous les taux de cholestérol trouvés :

$$T = \left[x_{11} + x_{12} + \dots + x_{1n} \right] + \left[x_{21} + x_{22} + \dots + x_{2n} \right] + \dots \\ \dots + \left[x_{n1} + x_{n2} + \dots + x_{nn} \right]$$

On évalue la moyenne générale M , connaissant le nombre total N de sujets examinés :

$$M = \frac{T}{N}$$

Puis, on calcule le carré de chacun des taux de cholestérol et l'on effectue la somme de tous ces carrés :

$$\sum x^2$$

On évalue, maintenant, la dispersion totale des mesures S_t^2 qui est due, à la fois, à la diversité d'action des facteurs pathologiques, et au hasard de l'échantillonnage. Elle est égale à :

$$S_t^2 = \sum x^2 - (T \cdot M)$$

Elle possède ν_t degrés de liberté :

$$\nu_t = N - 1$$

sachant qu'on appelle "nombre de degrés de liberté" d'une expression, le nombre de variables dont les valeurs peuvent être fixées indépendamment les unes des autres.

Dans chacune des n catégories de sujets, on effectue ensuite :

- la somme des taux de cholestérol :

$$t_1 = x_{11} + x_{12} + x_{13} + \dots + x_{1n}$$

$$t_2 = x_{21} + x_{22} + x_{23} + \dots + x_{2n}$$

• • • • •

$$t_n = x_{n1} + x_{n2} + x_{n3} + \dots + x_{nn}$$

- la moyenne arithmétique, connaissant le nombre de sujets :

$$m_1 = \frac{t_1}{n_1} \quad m_2 = \frac{t_2}{n_2} \quad \dots \quad m_n = \frac{t_n}{n_n}$$

- et les produits suivants :

$$(m_1 - M)^2 \cdot n_1 \quad (m_2 - M)^2 \cdot n_2 \quad \dots \quad (m_n - M)^2 \cdot n_n$$

La somme de ces produits, ou dispersion factorielle, que l'on désigne par :

$$S_A^2 = (m_1 - M)^2 \cdot n_1 + (m_2 - M)^2 \cdot n_2 + \dots + (m_n - M)^2 \cdot n_n$$

représente la dispersion des moyennes $m_1, m_2, m_3, \dots, m_n$ par rapport à la moyenne générale M , dispersion imputable à la diversité d'action des n facteurs pathologiques ; notons que s'y ajoute, évidemment, l'effet sur les moyennes, du hasard de l'échantillonnage.

Cette dispersion factorielle possède ν_A degrés de liberté

$$\nu_A = n - 1$$

Enfin, on calcule la dispersion résiduelle S_r^2 , attribuable seulement au hasard de l'échantillonnage. C'est, évidemment, la différence entre la dispersion totale, et la dispersion factorielle :

$$S_r^2 = S_t^2 - S_A^2$$

et elle possède donc ν_r degrés de liberté :

$$\nu_r = \nu_t - \nu_A = (N - 1) - (n - 1) = N - n$$

Connaissant ces 3 dispersions, nous pouvons établir, maintenant, les variances estimées.

W_t , est l'estimation de la variance de la population attribuable à toutes les causes influençant effectivement la grandeur étudiée, et aux fluctuations dues au hasard.

$$W_t = \frac{S_t^2}{\nu_t}$$

W_A , est une estimation de la variance des moyennes des n échantillons, attribuable à la diversité des actions des facteurs pathologiques.

$$W_A = \frac{S_A^2}{\nu_A}$$

W_r , peut être considérée comme une évaluation de la variance de la population totale, d'où on aurait éliminé l'influence des facteurs pathologiques, et qui ne serait imputable qu'aux fluctuations dues à l'échantillonnage.

$$W_r = \frac{S_r^2}{\nu_r}$$

Si les facteurs pathologiques n'avaient pas d'action différente, W_A et W_r représenteraient la même variance, et ne devraient donc pas différer de façon significative. Il suffit, pour s'en rendre compte, d'appliquer la méthode du Test F de SNEDECOR. Pour cela, on calcule le rapport :

$$f = \frac{W_A}{W_r}$$

Puis, on se reporte aux Tables de SNEDECOR, (133) qui indiquent un nombre F déduit des valeurs de $\sqrt{A}$ et de $\sqrt{r}$, pour les seuils de signification désirés. Si :

$$f > F$$

les variances sont significativement différentes, et, par conséquent, non imputables au hasard de l'échantillonnage.

Ainsi, nous pouvons nous demander, par exemple, si les taux de cholestérol varient de façon significative entre les 6 groupes de sujets que nous avons constitués, à savoir : Normaux, Pléthoriques, Athéromateux, Cardiaques non athéromateux, Cirrhotiques, Hépatiques non cirrhotiques.

. Le nombre total de sujets est :

$$N = 63 + 29 + 64 + 45 + 39 + 48 = 288$$

. La somme des 288 valeurs trouvées est :

$$\begin{aligned} T &= 124,64 + 64,43 + 138,77 + 84,86 + 67,65 + 96,43 \\ &= 576,78 \end{aligned}$$

. La moyenne générale est donc :

$$M = \frac{576,78}{288} = 2,0027$$

. La somme des carrés est :

$$\begin{aligned} \sum x^2 &= 249,7438 + 145,0203 + 308,0913 + 167,8290 + 121,4443 + 199,3501 \\ &= 1.191,4788 \end{aligned}$$

. Nous avons donc la dispersion totale :

$$\begin{aligned} S_t^2 &= \sum x^2 - (T \cdot M) \\ &= 1191,4788 - (576,78 \cdot 2,0027) \\ &= 1191,4788 - 1155,117306 \\ &= 36,361494 \end{aligned}$$

avec, comme degrés de liberté :

$$\sqrt{t} = 288 - 1 = 287$$

Dans chacune des 6 catégories de sujets, calculons, maintenant, les moyennes. On obtient :

$$\begin{array}{lll} m_1 = 1,9784 & m_2 = 2,2217 & m_3 = 2,1683 \\ m_4 = 1,8858 & m_5 = 1,7346 & m_6 = 2,0090 \end{array}$$

ce qui permet d'établir les produits suivants :

$$\begin{aligned} (m_1 - M)^2 \times 63 &= (0,0243)^2 \times 63 = 0,0005049 \times 63 = 0,03720087 \\ (m_2 - M)^2 \times 29 &= (0,2190)^2 \times 29 = 0,0479610 \times 29 = 1,39086900 \\ (m_3 - M)^2 \times 64 &= (0,1656)^2 \times 64 = 0,02742336 \times 64 = 1,75509504 \\ (m_4 - M)^2 \times 45 &= (0,1169)^2 \times 45 = 0,01366561 \times 45 = 0,61495245 \\ (m_5 - M)^2 \times 39 &= (0,2681)^2 \times 39 = 0,07187761 \times 39 = 2,80322679 \\ (m_6 - M)^2 \times 48 &= (0,0063)^2 \times 48 = 0,00003969 \times 48 = 0,00190512 \end{aligned}$$

et par conséquent la dispersion factorielle sera :

$$\begin{aligned} S_A^2 &= 0,03720087 + 1,39086900 + 1,75509504 + 0,61495245 + \\ &\quad + 2,80322679 + 0,00190512 \\ &= 6,60324927 \end{aligned}$$

avec, comme degrés de liberté :

$$\nu_A = 6 - 1 = 5$$

On peut alors obtenir, par différence, la dispersion résiduelle :

$$\begin{aligned} S_r^2 &= S_t^2 - S_A^2 = 36,361494 - 6,60324927 \\ &= 29,75824473 \end{aligned}$$

avec, comme degrés de liberté :

$$\nu_r = 287 - 5 = 282$$

Connaissant les dispersions factorielle et résiduelle, nous pouvons entreprendre le calcul des variances estimées :

$$W_A = \frac{S_A^2}{\nu_A} = \frac{6,60324927}{5} = 1,32064985$$

$$W_r = \frac{S_r^2}{\nu_r} = \frac{29,75824473}{282} = 0,10552569$$

Afin d'appliquer la méthode du Test F de SNEDECOR, évaluons le rapport :

$$f = \frac{W_A}{W_r} = \frac{1,32064985}{0,10552569} = 12,515$$

En se reportant aux Tables de SNEDECOR, on trouve, pour les degrés de liberté suivants :

$$\nu_A = 5 \quad \text{et} \quad \nu_r = 282$$

les valeurs de F suivantes:

$$F = 2,21 \quad \text{pour un coefficient de sécurité de } 95 \%$$

$$F = 3,02 \quad \text{pour un coefficient de sécurité de } 99 \%$$

Ces 2 valeurs sont, nettement, inférieures à celle obtenue par le calcul :

$$f = 12,515$$

On en déduit que les facteurs pathologiques agissent diversement sur la cholestérolémie humaine, et que, par conséquent, la diversité des 6 groupes de sujets est quasi certaine.

Les résultats de ces calculs peuvent être groupés en un tableau que nous présentons à la page suivante.

Remarque : Le calcul de la dispersion factorielle peut être effectué d'une façon légèrement plus rapide, et mathématiquement identique. Nous l'exposerons dans l'exemple suivant.

ANALYSE DE LA VARIANCE

Dispersion	Nombre de degrés de liberté	Estimation des variances	Rapport des variances	Nombre de la Table de SNEDECOR	
				seuil 0,05	seuil 0,01
Totale $S_t^2 = 36,361494$	$\nu_t = 288 - 1 = 287$				
Factorielle $S_A^2 = 6,60324927$	$\nu_A = 6 - 1 = 5$	$W_A = 1,32064985$			
Résiduelle $S_r^2 = 29,75824473$	$\nu_r = 287 - 6 = 281$	$W_r = 0,10552569$	$f = \underline{\underline{12,515}}$	2,21	3,02

L'analyse de la variance permet, aussi, d'envisager des études plus complexes, par exemple, l'étude simultanée de l'influence de divers états pathologiques et du sexe sur la cholestérolémie humaine, donc l'influence de 2 catégories de facteurs.

Ainsi, convenons d'appeler :

x les taux de cholestérol trouvés chez les hommes

y les taux de cholestérol trouvés chez les femmes

On affectera ces lettres, x et y, de l'indice 1, 2, 3, ..., z suivant qu'il s'agira de sujets appartenant au groupe de malades 1, 2, 3, ..., z. Un second indice désignera chaque sujet à l'intérieur d'un groupe, soit 1 pour le premier sujet, jusqu'à n pour le dernier. Nous aurons, par conséquent,

dans le groupe 1 des sujets hommes : $x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1n}$

des sujets femmes : $y_{11}, y_{12}, \dots, y_{1n}$

dans le groupe 2 des sujets hommes : $x_{21}, x_{22}, \dots, x_{2n}$

des sujets femmes : $y_{21}, y_{22}, \dots, y_{2n}$

et ainsi de suite, jusque dans le dernier groupe, où nous aurons :

des sujets hommes : $x_{z1}, x_{z2}, \dots, x_{zn}$

des sujets femmes : $y_{z1}, y_{z2}, \dots, y_{zn}$

On commence par effectuer la somme de tous les taux de cholestérol trouvés, soit :

$$T = [x_{11} + x_{12} + \dots + x_{1n}] + \dots + [y_{11} + y_{12} + \dots + y_{1n}] + \dots$$

et l'on évalue la moyenne générale M, connaissant le nombre N de sujets examinés :

$$M = \frac{T}{N}$$

On calcule encore le carré de chacun des taux de cholestérol, et l'on effectue la somme de tous ces carrés :

$$\sum x^2$$

Suivant la méthode employée précédemment, nous répartirons la dispersion totale en plusieurs composantes représentant les actions propres des deux catégories de facteurs, auxquelles vient s'ajouter l'effet inévitable du hasard de l'échantillonnage :

$$S_t^2 = (S_A^2 + S_B^2) + S_r^2$$

Calcul de la dispersion totale : S_t^2

Cette dispersion totale des mesures est :

$$S_t^2 = \sum x^2 - (T \cdot M)$$

et elle possède ν_t degrés de liberté :

$$\nu_t = N - 1$$

Calcul de la dispersion factorielle "A" : S_A^2

Elle représente la dispersion des moyennes due à la diversité d'action des facteurs pathologiques, ou "facteurs A". Pour la calculer, il faut au préalable évaluer dans chaque groupe :

t_{h1} = total des cholestérolémies des sujets hommes du groupe 1

t_{f1} = total des cholestérolémies des sujets femmes du groupe 1

m_{h1} = moyenne des cholestérolémies des sujets hommes du groupe 1

m_{f1} = moyenne des cholestérolémies des sujets femmes du groupe 1

Puis on effectue, également dans chaque groupe :

$$t_{h1} \cdot m_{h1} \quad \text{et} \quad t_{f1} \cdot m_{f1}$$

On a alors la possibilité de calculer S_A^2 :

$$S_A^2 = (t_{h1} \cdot m_{h1} + \dots + t_{hz} \cdot m_{hz}) + (t_{f1} \cdot m_{f1} + \dots + t_{fz} \cdot m_{fz}) - (T \cdot M)$$

qui possède ν_A degrés de liberté :

$$\nu_A = z - 1$$

Calcul de la dispersion factorielle "B" : S_B^2

Elle représente la dispersion des moyennes due au sexe des sujets. Pour la calculer, on évalue tout d'abord :

T_h = total des cholestérolémies de tous les hommes examinés

T_f = total des cholestérolémies de toutes les femmes examinées

M_h = moyenne des cholestérolémies de tous les hommes examinés

M_f = moyenne des cholestérolémies de toutes les femmes examinées

On pourra alors calculer :

$$S_B^2 = (T_h \cdot M_h + T_f \cdot M_f) - (T \cdot M)$$

avec ν_B degrés de liberté :

$$\nu_B = 2 - 1 = 1$$

Calcul de la dispersion résiduelle : S_r^2

On déduit la dispersion de l'ensemble des observations d'où on aurait éliminé la part due aux diversités d'action des deux catégories de facteurs, par différence :

$$S_r^2 = S_t^2 - (S_A^2 + S_B^2)$$

avec ν_r degrés de liberté :

$$\nu_r = \nu_t - (\nu_A + \nu_B)$$

Estimation des variances.

Comme dans l'exemple précédent (page 66), maintenant que nous connaissons les quatre dispersions, nous pouvons établir les variances estimées.

W_t , est l'estimation de la variance de la population attribuable à toutes les causes influençant effectivement la grandeur étudiée, et aux fluctuations dues au hasard.

$$W_t = \frac{S_t^2}{\nu_t}$$

W_A , est une estimation de la variance de la population qui ne serait soumise qu'à la diversité d'action des facteurs pathologiques.

$$W_A = \frac{S_A^2}{\nu_A}$$

W_B , est une estimation de la variance de la population qui ne serait soumise qu'au rôle joué par le sexe.

$$W_B = \frac{S_B^2}{\nu_B}$$

W_r , est une estimation de la variance de la population qui ne serait soumise qu'aux fluctuations de l'échantillonnage.

$$W_r = \frac{S_r^2}{\nu_r}$$

Comparaison des variances.

Il suffira maintenant de comparer successivement W_A et W_B avec W_r , par la méthode du Test F de SNEDECOR, comme nous l'avons fait pour l'exemple précédent.

Ainsi, nous pouvons nous demander, par exemple, si les taux de cholestérol varient de façon significative

- entre les 6 groupes de sujets que nous avons constitués, à savoir : Normaux, Pléthoriques, Athéromateux, Cardiaques non athéromateux, Cirrhotiques, Hépatiques non cirrhotiques

- et entre hommes et femmes dans l'ensemble des groupes.

. Le nombre total de sujets est :

$$N = 63 + 29 + 64 + 45 + 39 + 48 = 288$$

. La somme des 288 valeurs trouvées est :

$$\begin{aligned} T &= 124,64 + 64,43 + 138,77 + 84,86 + 67,65 + 96,43 \\ &= 576,78 \end{aligned}$$

. La moyenne générale est donc :

$$M = \frac{576,78}{288} = 2,0027$$

. La somme des carrés est :

$$\begin{aligned} \sum x^2 &= 249,7438 + 145,0203 + 308,0913 + 167,8290 + 121,4443 + 199,3501 \\ &= 1.191,4788 \end{aligned}$$

. Nous avons donc la dispersion totale :

$$\begin{aligned} s_t^2 &= \sum x^2 - (T \cdot M) \\ &= 1191,4788 - (576,78 \cdot 2,0027) \\ &= 1191,4788 - 1155,117306 \\ &= 36,361494 \end{aligned}$$

avec, comme degrés de liberté :

$$v_t = 288 - 1 = 287$$

Calcul de la dispersion factorielle A :

Il faut, tout d'abord, calculer pour les sujets hommes de chaque groupe :

Normaux	$t_{h1} = 94,35$	$n_{h1} = 48$	$m_{h1} = 1,9656$	$t_{h1} \cdot m_{h1} = 185,454360$
Pléthoriques	$t_{h2} = 55,46$	$n_{h2} = 25$	$m_{h2} = 2,2184$	$t_{h2} \cdot m_{h2} = 123,032464$
Athéromateux	$t_{h3} = 103,85$	$n_{h3} = 48$	$m_{h3} = 2,1635$	$t_{h3} \cdot m_{h3} = 224,679475$
C. non Ath.	$t_{h4} = 67,37$	$n_{h4} = 35$	$m_{h4} = 1,9249$	$t_{h4} \cdot m_{h4} = 129,680513$
Cirrhotiques	$t_{h5} = 45,46$	$n_{h5} = 26$	$m_{h5} = 1,7485$	$t_{h5} \cdot m_{h5} = 79,486810$
H. non Cirr.	$t_{h6} = 51,63$	$n_{h6} = 27$	$m_{h6} = 1,9122$	$t_{h6} \cdot m_{h6} = 98,726886$

Puis de même pour les sujets femmes de chaque groupe :

Normaux	$t_{f1} = 30,29$	$n_{f1} = 15$	$m_{f1} = 2,0193$	$t_{f1} \cdot m_{f1} = 61,164597$
Pléthoriques	$t_{f2} = 8,97$	$n_{f2} = 4$	$m_{f2} = 2,2425$	$t_{f2} \cdot m_{f2} = 20,115225$
Athéromateux	$t_{f3} = 34,92$	$n_{f3} = 16$	$m_{f3} = 2,1825$	$t_{f3} \cdot m_{f3} = 76,212900$
C. non Ath.	$t_{f4} = 17,49$	$n_{f4} = 10$	$m_{f4} = 1,7490$	$t_{f4} \cdot m_{f4} = 30,590010$
Cirrhotiques	$t_{f5} = 22,19$	$n_{f5} = 13$	$m_{f5} = 1,7069$	$t_{f5} \cdot m_{f5} = 37,876111$
H. non Cirr.	$t_{f6} = 44,80$	$n_{f6} = 21$	$m_{f6} = 2,1333$	$t_{f6} \cdot m_{f6} = 95,571840$

On peut maintenant obtenir la dispersion factorielle A :

$$S_A^2 = (841,060508 + 321,530683) - (576,78 \cdot 2,0027) \\ = 7,473885$$

avec, comme degrés de liberté :

$$v_A = 6 - 1 = 5$$

Calcul de la dispersion factorielle B :

Nous avons :

$$T_h = 94,35 + 55,46 + 103,85 + 67,37 + 45,46 + 51,63 = 418,12$$

$$M_h = \frac{418,12}{209} = 2,0006$$

De même :

$$T_f = 30,29 + 8,97 + 34,92 + 17,49 + 22,19 + 44,80 = 158,66$$

$$M_f = \frac{158,66}{79} = 2,0084$$

Par conséquent, on obtient une dispersion factorielle de :

$$\begin{aligned} S_B^2 &= (418,12 \times 2,0006) + (158,66 \times 2,0084) - (576,78 \times 2,0027) \\ &= (836,490872 + 318,652744) - 1195,117306 \\ &= 0,026310 \end{aligned}$$

avec, comme degrés de liberté :

$$\nu_B = 2 - 1 = 1$$

Calcul de la dispersion résiduelle :

La dispersion résiduelle étant la différence entre S_r^2 et $(S_A^2 + S_B^2)$, nous avons :

$$\begin{aligned} S_r^2 &= 36,361494 - (7,473885 + 0,026310) \\ &= 28,861299 \end{aligned}$$

avec, comme degrés de liberté :

$$\nu_r = 287 - (5 + 1) = 281$$

Calcul des variances estimées :

$$W_A = \frac{7,473885}{5} = 1,494777$$

$$W_B = \frac{0,026310}{1} = 0,026310$$

$$W_r = \frac{28,861299}{281} = 0,102709$$

Calcul des rapports de variances :

$$f_A = \frac{1,494777}{0,102709} = \underline{\underline{14,55}}$$

$$f_B = \frac{0,026310}{0,102709} = \underline{\underline{0,256}}$$

En se reportant aux Tables de SNEDECOR (133), on trouve :

• pour les degrés de liberté $\nu_A = 5$ et $\nu_r = 281$

F = 2,21 pour un coefficient de sécurité de 95 % (seuil 0,05)

F = 3,02 pour un coefficient de sécurité de 99 % (seuil 0,01)

• pour les degrés de liberté $\nu_B = 1$ et $\nu_r = 281$

F = 3,84 pour un coefficient de sécurité de 95 % (seuil 0,05)

F = 6,64 pour un coefficient de sécurité de 99 % (seuil 0,01)

Nous constatons donc que :

• W_A et W_r varient de façon hautement significative, puisque la valeur calculée pour f (14,55) est nettement supérieure à celle de F donnée par les tables (3,02). Par conséquent, on peut conclure que les cholestérolémies des 6 groupes de sujets constitués diffèrent de façon quasi certaine.

• W_B et W_r ne sont pas significativement différents, puisque la valeur calculée pour f (0,256) est nettement inférieure à celle de F donnée par les tables (3,84). Par conséquent, on peut conclure que l'influence du sexe, sur la cholestérolémie, n'est pas significative dans l'ensemble.

Les résultats de ces calculs peuvent être groupés en un tableau, que nous présentons à la page suivante.

ANALYSE DE LA VARIANCE

Dispersion	Nombre de degrés de liberté	Estimation des variances	Rapport des variances	Nombre de la Table de SNEDECOR	
				seuil 0,05	seuil 0,01
Totale $S_t^2 = 36,361494$	$\nu_t = 288 - 1 = 287$				
Factorielle A $S_A^2 = 7,473885$	$\nu_A = 6 - 1 = 5$	$W_A = 1,494777$	$f_A = 14,55$	2,21	3,02
Factorielle B $S_B^2 = 0,026310$	$\nu_B = 2 - 1 = 1$	$W_B = 0,026310$	$f_B = 0,256$	3,84	6,64
Résiduelle $S_r^2 = 28,861299$	$\nu_r = 287 - 6 = 281$	$W_r = 0,102709$			

Nous venons d'exposer la méthode d'analyse de la variance, en soulignant l'intérêt qu'elle offre pour la comparaison simultanée de plusieurs échantillons. Cet avantage en fait la méthode à appliquer en premier lieu lors de l'étude de groupes différents de sujets. En effet, une indication générale peut en être tirée, et l'orientation des comparaisons à effectuer aussitôt déduite. Si bien que lorsqu'une diversité d'action d'une des catégories de facteurs a été constatée, ces facteurs peuvent ensuite être comparés deux à deux par l'une des deux méthodes antérieurement décrites.

IV.- ETUDE DES CORRELATIONS

=====

Nous avons, jusqu'ici, considéré des mesures portant sur un seul caractère. Cependant, il est possible d'en envisager simultanément deux (ou même plusieurs). On peut, en effet, être appelé à se demander s'il existe, entre deux caractères donnés, des relations définies, si, par exemple, les variations de l'un entraînant des variations de l'autre, ou si, au contraire, les caractères varient indépendamment l'un de l'autre. En un mot, il est possible de rechercher s'il existe une corrélation entre les variations de deux ou plusieurs caractères.

Nous étudierons successivement l'établissement du diagramme de dispersion, et le calcul du coefficient de corrélation. Pour ce dernier, nous verrons, également, comment établir son caractère significatif.

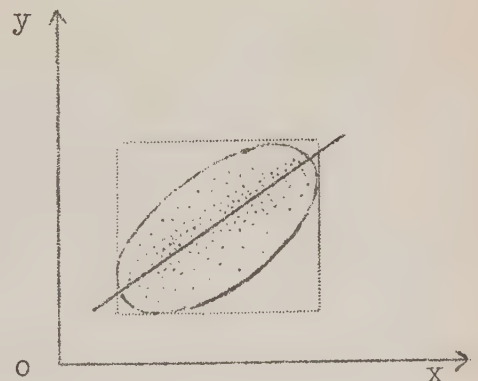
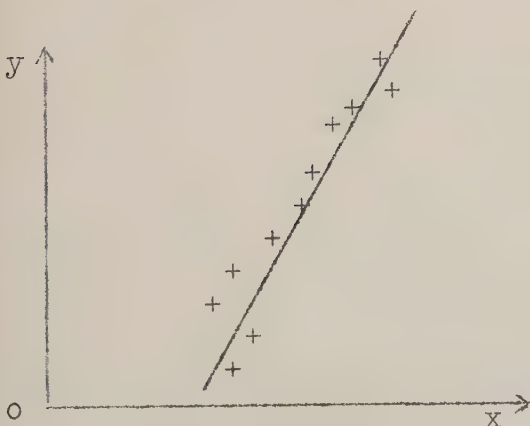
DIAGRAMME DE DISPERSION.

Proposons-nous de voir si deux grandeurs, x et y , mesurées chez des sujets 1, 2, 3, ..., n, varient indépendamment ou non. Chaque sujet sera caractérisé par des valeurs :

$$x_1, y_1 \quad x_2, y_2 \quad x_3, y_3 \quad \dots \quad x_n, y_n$$

qui peuvent définir des points sur un graphique.

Le diagramme obtenu peut avoir l'aspect d'une succession presque linéaire de points. Mais ce n'est qu'exceptionnellement que les diagrammes se présentent sous cet aspect. Le plus souvent, on obtient un "nuage de points", formant ce qu'on appelle un diagramme de dispersion.



Comme on peut le constater sur le schéma de droite, les points semblent situés à l'intérieur d'un rectangle, ou mieux d'une ellipse, et la simple allure de cette ellipse donne déjà des indications sur la corrélation des deux variables. En effet, plus l'ellipse imaginaire aura son grand axe voisin de la bissectrice de l'angle xOy , plus la corrélation sera grande. Inversement, la forme de l'ellipse se rapprochant de celle d'un cercle, la corrélation tend vers zéro.

Pour caractériser ce nuage de points, on préfère envisager l'établissement d'une droite, dite droite de régression, de part et d'autre de laquelle les points de coordonnées sont répartis de façon homogène. Le calcul du coefficient de corrélation étant nécessaire pour la construction de la droite de régression, nous reportons, à la page 86, l'étude de cette droite.

COEFFICIENT DE CORRELATION.

Il est possible de chiffrer l'importance d'une corrélation, déjà mise en évidence par l'étude d'un diagramme de dispersion. Pour cela on calculera le coefficient de corrélation liant les deux variables dans un échantillon de sujets.

Si ce coefficient de corrélation est nul, c'est qu'aucune corrélation n'existe entre les deux variables étudiées. S'il est égal à 1, au contraire la corrélation sera parfaite.. Pour des valeurs intermédiaires, le coefficient de corrélation sera l'indice d'une corrélation vraie, ou bien simplement due au hasard de l'échantillonnage. Il sera alors nécessaire d'étudier le caractère significatif, ou non, du coefficient pour faire la discrimination.

Pour calculer le coefficient de corrélation, il suffit de connaître, pour chaque échantillon :

- la somme des valeurs des variables :

$$T_x = x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n$$

et

$$T_y = y_1 + y_2 + y_3 + \dots + y_n$$

. La somme des carrés des valeurs des variables :

$$\sum x^2 = x_1^2 + x_2^2 + x_3^2 + \dots + x_n^2$$

et

$$\sum y^2 = y_1^2 + y_2^2 + y_3^2 + \dots + y_n^2$$

. Les moyennes :

$$M_x = \frac{T_x}{n_x} \quad \text{et} \quad M_y = \frac{T_y}{n_y}$$

A partir de ces données, on peut calculer les dispersions totales :

$$S_x^2 = \sum x^2 - (T_x \cdot M_x) \quad \text{et} \quad S_y^2 = \sum y^2 - (T_y \cdot M_y)$$

dont on prend les racines carrées :

$$s_x = \sqrt{S_x^2} \quad \text{et} \quad s_y = \sqrt{S_y^2}$$

Puis, on effectue, pour chaque couple, le produit des 2 variables dont on étudie la corrélation :

$$x_1 \cdot y_1 \quad x_2 \cdot y_2 \quad x_3 \cdot y_3 \quad \dots \quad x_n \cdot y_n$$

et l'on calcule la somme de ces produits :

$$\sum xy = x_1 \cdot y_1 + x_2 \cdot y_2 + x_3 \cdot y_3 + \dots + x_n \cdot y_n$$

On appelle coefficient de corrélation, le rapport :

$$r = \frac{\sum xy - (T_x \cdot M_y)}{s_x \cdot s_y}$$

Nous pouvons nous proposer, par exemple, de calculer le coefficient de corrélation liant les taux de cholestérol et de phospholipides que nous avons trouvés dans un groupe de 63 sujets normaux.

<u>CHOLESTEROL</u>	<u>PHOSPHOLIPIDES</u>
$T_x = 124,64$	$T_y = 116,73$
$M_x = \frac{124,64}{63} = 1,9784$	$M_y = \frac{116,73}{63} = 1,8529$
$\sum x^2 = 249,7438$	$\sum y^2 = 224,9879$
$s_x^2 = \sum x^2 - (T_x \cdot M_x)$	$s_y^2 = \sum y^2 - (T_y \cdot M_y)$
$= 249,7438 - (124,64 \cdot 1,9784)$	$= 224,9879 - (116,73 \cdot 1,8529)$
$= 3,156024$	$= 8,698883$
$s_x = 1,7765$	$s_y = 2,9494$
$\sum xy = 234,1414$	
$r = \frac{234,1414 - (124,64 \cdot 1,8529)}{1,7765 \cdot 2,9494}$	
$= \underline{\underline{0,6085}}$	

Le coefficient de corrélation n'étant pas nul, nous pouvons en conclure qu'une corrélation existe entre les taux de cholestérol et ceux de phospholipides chez les sujets normaux.

CARACTERE SIGNIFICATIF du COEFFICIENT de CORRELATION.

La valeur du coefficient de corrélation donne une indication intéressante sur les relations qui peuvent exister entre deux séries de variables. Mais il est fréquent que le biologiste cherche, seulement, à savoir s'il y a dépendance ou indépendance entre les deux séries de variables qu'il étudie.

En effet, même dans le cas de variables totalement indépendantes, le coefficient de corrélation ne sera jamais nul. Il sera alors intéressant de savoir si sa valeur est significative, c'est-à-dire due à l'existence d'une corrélation réelle entre les deux variables, et non au hasard de l'échantillonnage. Si l'on peut connaître les limites que peut atteindre, sous le seul fait du hasard de l'échantillonnage, le coefficient de corrélation d'une population à corrélation nulle, il sera aisé de déduire si le coefficient calculé est compris entre ces limites, ou non. Dans le second cas, le coefficient sera significatif, alors que dans le premier, au contraire, il ne le sera pas.

On peut rechercher le caractère significatif du coefficient de corrélation en passant par le paramètre t . Pour cela, on détermine, tout d'abord, la limite de signification du coefficient de corrélation pour des échantillons prélevés dans une population sans corrélation, de ν individus :

$$\nu = n - 2$$

si n est le nombre de couples de valeurs.

Des tables spéciales (133) donnent ces limites R_2 et $R_1 = -R_2$, correspondant aux coefficients de risque que l'on s'est fixés. Il suffit alors de comparer le coefficient à ces valeurs limites :

- si le coefficient de corrélation r de l'échantillon est compris entre ces limites, il n'est pas significatif, c'est-à-dire que l'on ne doit pas inférer de sa valeur non nulle, qu'il existe une corrélation entre les deux variables étudiées.

- si le coefficient de corrélation r de l'échantillon est en dehors de ces limites, il est significatif, c'est-à-dire que l'on doit admettre, qu'avec les coefficients de risque choisis, une corrélation existe effectivement entre les deux séries de variables de la population.

Ainsi, nous pouvons nous demander, par exemple, s'il existe une corrélation significative entre les taux de cholestérol et ceux de phospholipides dans le groupe des 63 sujets que nous avons étudié.

Nous avons obtenu, précédemment, le coefficient de corrélation suivant :

$$r = 0,6085$$

Une Table des limites de signification du coefficient de corrélation, pour des échantillons prélevés dans une population sans corrélation, (133) nous donne, pour :

$$\nu = 63 - 2 = 61$$

les limites R_2 suivantes :

$$R_2 = 0,25 \text{ avec une sécurité de } 95 \text{ chances sur } 100$$

$$R_2 = 0,33 \text{ avec une sécurité de } 99 \text{ chances sur } 100$$

Notre coefficient de corrélation $r = 0,6085$ étant largement supérieur à ces deux valeurs, il est hautement significatif. Par conséquent, on doit admettre qu'une corrélation existe effectivement entre les deux séries de variables de la population : cholestérolémie et phospholipémie.

DROITE DE REGRESSION.

Après établissement du diagramme de dispersion, nous avons fait remarquer que le nuage de points pouvait se localiser de part et d'autre d'une ligne centrale, ligne qui représentera "au mieux" l'ensemble de ces points. Cette droite, dite droite de régression, a pour équation :

$$y = ax + b$$

dans laquelle :

y représente chaque valeur de la variable 2 correspondant à chaque valeur de la variable 1.

a représente la pente de la droite de régression

b représente l'ordonnée à l'origine

Nous pouvons calculer a connaissant :

. le coefficient de corrélation r (voir p. 83)

. les racines carrées des dispersions totales s_x et s_y (voir p. 83)

puisque :

$$a = r \cdot \frac{s_y}{s_x}$$

De même nous calculerons b connaissant :

. la pente de la droite de régression a

. la valeur moyenne de la variable x soit M_x

. la valeur moyenne de la variable y soit M_y

puisque :

$$b = M_y - a \cdot M_x$$

C'est ainsi que nous pouvons calculer l'équation de la droite de régression relative au diagramme de dispersion des taux de cholestérol et de phospholipides chez les 63 sujets normaux que nous avons étudiés.

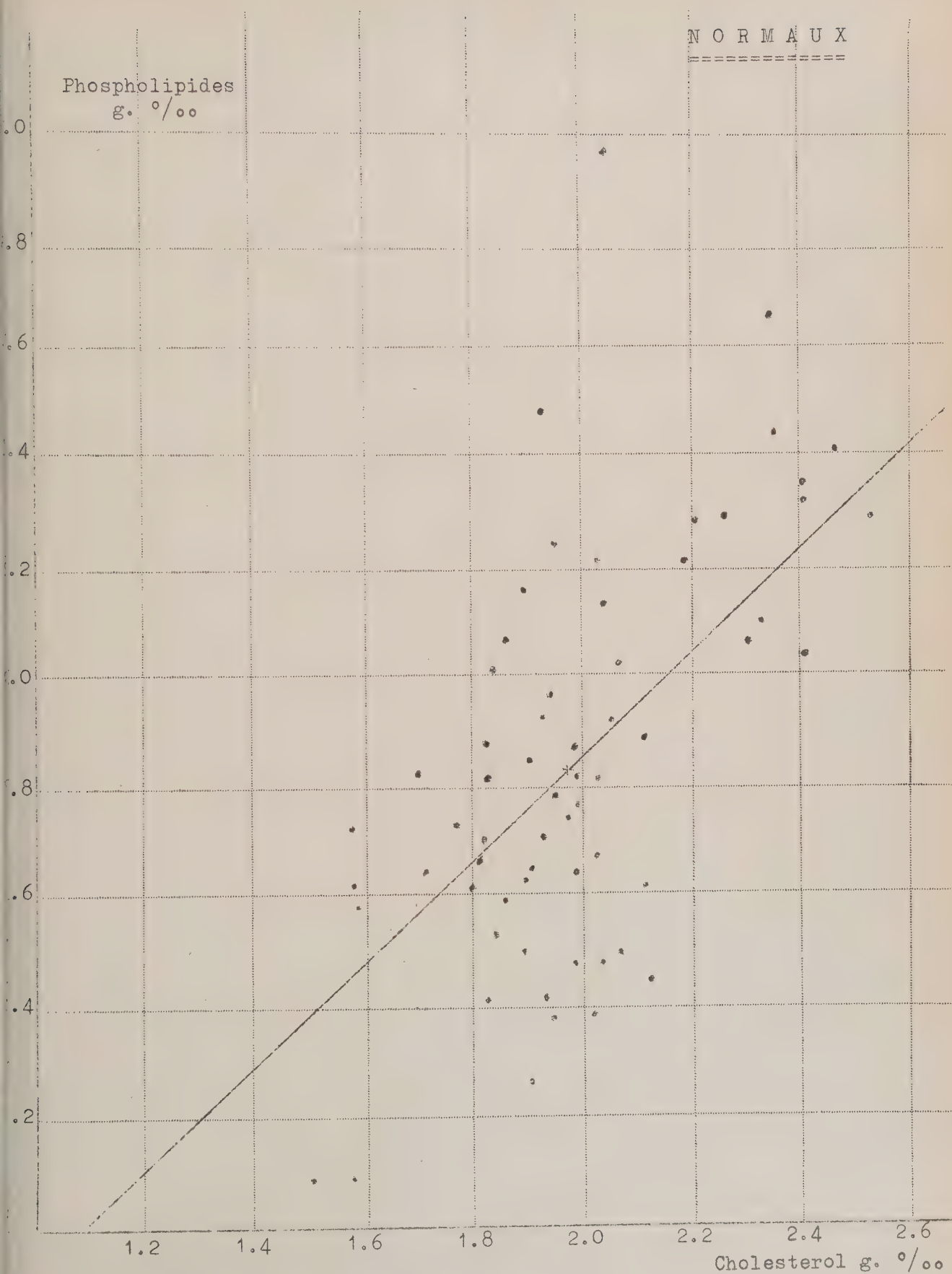
. Pente de la droite :

$$\begin{aligned} a &= 0,6085 \cdot \frac{2,9494}{1,7765} \\ &= 0,94411 \end{aligned}$$

. Ordonnée à l'origine

$$\begin{aligned} b &= 1,8529 - (0,94411 \cdot 1,9784) \\ &= - 0,015 \end{aligned}$$

Nous avons représenté, page suivante, le diagramme de dispersion des taux de cholestérol et de phospholipides trouvés dans le groupe des 63 sujets normaux étudié ; la droite de régression est tracée en traits pleins.



TROISIEME PARTIE

-O-O-OO-O-O-

RECHERCHES PERSONNELLES

-O-O-OO-O-O-

A.- METHODES ANALYTIQUES

Nous avons fait appel, pour tous nos dosages, à des méthodes fidèles, précises et suffisamment simples pour nous permettre d'opérer, le même jour, sur plusieurs sérums.

I.- DOSAGE DES LIPIDES TOTAUX

=====

Ecartant la laborieuse méthode d'extraction des lipides sériques dans l'appareil de KUMAGAWA, nous avons voulu faire appel à une technique plus simple et plus aisée. Nous avons, tout d'abord, rejeté la technique de KUNKEL et AHRENS (131-142) en raison de l'imprécision des résultats qu'elle nous fournissait. Nous avons préféré utiliser la technique de DELSAL, au méthylal-méthanol (46-47) qui, entre nos mains, a donné une erreur maximum de 2 % dans des dosages comparatifs.

Dans un tube à centrifuger, à fond rond, de 30 à 40 ml., on introduit 15 ml. du mélange méthylal-méthanol (80 / 20). On y laisse tomber, goutte à goutte en agitant continuellement avec un petit agitateur effilé, 5 ml. de sérum, mesuré à la pipette jaugée. On laisse reposer 10 minutes.

On centrifuge 10 minutes à 3-4.000 t/minute. Puis on décante dans un cristalliseur de 70 mm. de diamètre environ, le liquide surnageant le culot protéidique. On reprend le culot 3 fois par 10 ml. de mélange méthylal-méthanol chaque fois, en triturant bien avec l'agitateur pour remettre ce culot en suspension. Après chaque centrifugation, on joint les liquides de lavage au contenu du cristalliseur. On laisse évaporer 24 h. à l'étuve à 37°.

L'extract brut obtenu est épuisé à deux reprises par 10 ml. de méthylal pur, au bain-marie, et en s'aidant d'un agitateur pour bien diviser la masse. On décante chaque fois dans un tube à centrifuger conique de 30 à 40 ml. On centrifuge pendant 10 minutes à 3-4. 00 t/minute et l'on décante dans un petit cristalliseur séché et taré, de 70 mm. de diamètre environ.

On effectue un nouvel épuisement de l'extract brut comme ci-dessus, et on joint, après centrifugation, le liquide surnageant au contenu du cristalliseur taré. On laisse évaporer à l'étuve à 37°, puis 15 minutes à l'étuve à 100-105°. Après refroidissement dans un dessiccateur, on pèse. Soit p en grammes.

Lipides totaux en g. %/100 = $p \times 200$

II.- DOSAGE DU CHOLESTEROL

=====

L'extrait lipidique obtenu pour le dosage de la lipémie permet d'effectuer le dosage de la cholestérolémie et de la phospholipémie. Il est repris par du chloroforme, dans lequel l'extrait est entièrement soluble. On opère par fractions successives de 2 à 3 ml. en transvasant chaque fois dans un tube à essais gradué, jusqu'à obtention d'un volume total de 10 ml. de solution chloroformique.

Nous effectuons alors, le dosage du cholestérol par la méthode de GRIGAUT, et en lisant l'intensité colorée due à la réaction de LIEBERMANN à l'électrophotomètres JOUAN.

Dans une éprouvette, ou un tube à essais gradué, de 10 ml., on mesure, à l'aide d'une pipette jaugée, 2 ml. de la solution chloroformique précédente. On ajoute 3 ml. de chloroforme pur, puis 2 ml. d'anhydride acétique et V gouttes normales d'acide sulfurique concentré. On mélange, et on laisse reposer, à l'abri de la lumière, pendant 30 minutes.

En même temps, on prépare un étalon colorimétrique en mélangeant, de la même manière, dans une éprouvette ou un tube à essais gradué de 10 ml., 5 ml. d'une solution chloroformique de cholestérol pur à 0,03 % (à la pipette jaugée), 2 ml. d'anhydride acétique, et V gouttes d'acide sulfurique concentré, comptées avec le même compte-gouttes.

Au bout de 30 minutes, on effectue une lecture à l'électrophotomètre, en utilisant un écran rouge (Wratten n° 70). Une courbe donnant les taux de cholestérol en fonction des densités optiques lues a été préalablement établie. L'étalon colorimétrique, effectué avec chaque réaction, permet le contrôle constant de cette courbe.

Afin d'obtenir des résultats aussi corrects que possible, en plus des précautions classiquement admises (tubes rigoureusement secs, quantités égales d'acide sulfurique, etc ..) :

1° . Nous avons effectué toutes les réactions en 3 exemplaires, c'est-à-dire en utilisant au total 6 ml. de la solution chloroformique précédente.

2° . Nous avons constitué 2 étalons colorimétriques encadrant la série des dosages.

3° . L'addition des V gouttes d'acide sulfurique concentré a été effectuée avec un décalage de 30 secondes exactement, d'un tube à l'autre.

4° . La lecture photométrique a été opérée après un temps de contact de 30 minutes très exactement, ce que le décalage de 30 secondes permet de faire pour chaque tube.

5° . Nous avons, évidemment, pris comme taux de cholestérol, la moyenne des 3 dosages effectués par sujet (écart maximum observé : 0,02 g. %/oo)

III.- DOSAGE DES PHOSPHOLIPIDES

=====

La solution chloroformique des lipides totaux sériques, après évaporation du solvant et destruction sulfo-nitrique des matières organiques, permet le dosage du phosphore lipidique, selon la méthode de MACHEBOEUF et DELSAL (48-141).

Pour cela, on fait évaporer 1 ml. de cette solution chloroformique dans un tube à essais en verre pyrex, soit en s'aidant d'un bain-marie à 70-80°, soit à l'étuve à 37°.

On ajoute alors, au résidu lipidique, et en agitant chaque fois :

Chloroforme	II à III gouttes
Ac. Sulfurique pur	0,2 ml.
Ac. azotique pur	0,4 ml.

et l'on opère la destruction organique comme suit :

- . le tube incliné est chauffé à sa base par une veilleuse de bec Bunsen dont la flamme a 1,5 cm. de haut, et se trouve à 1 cm. du fond du tube

- . un dispositif, branché sur une trompe à vide, aspire les fumées

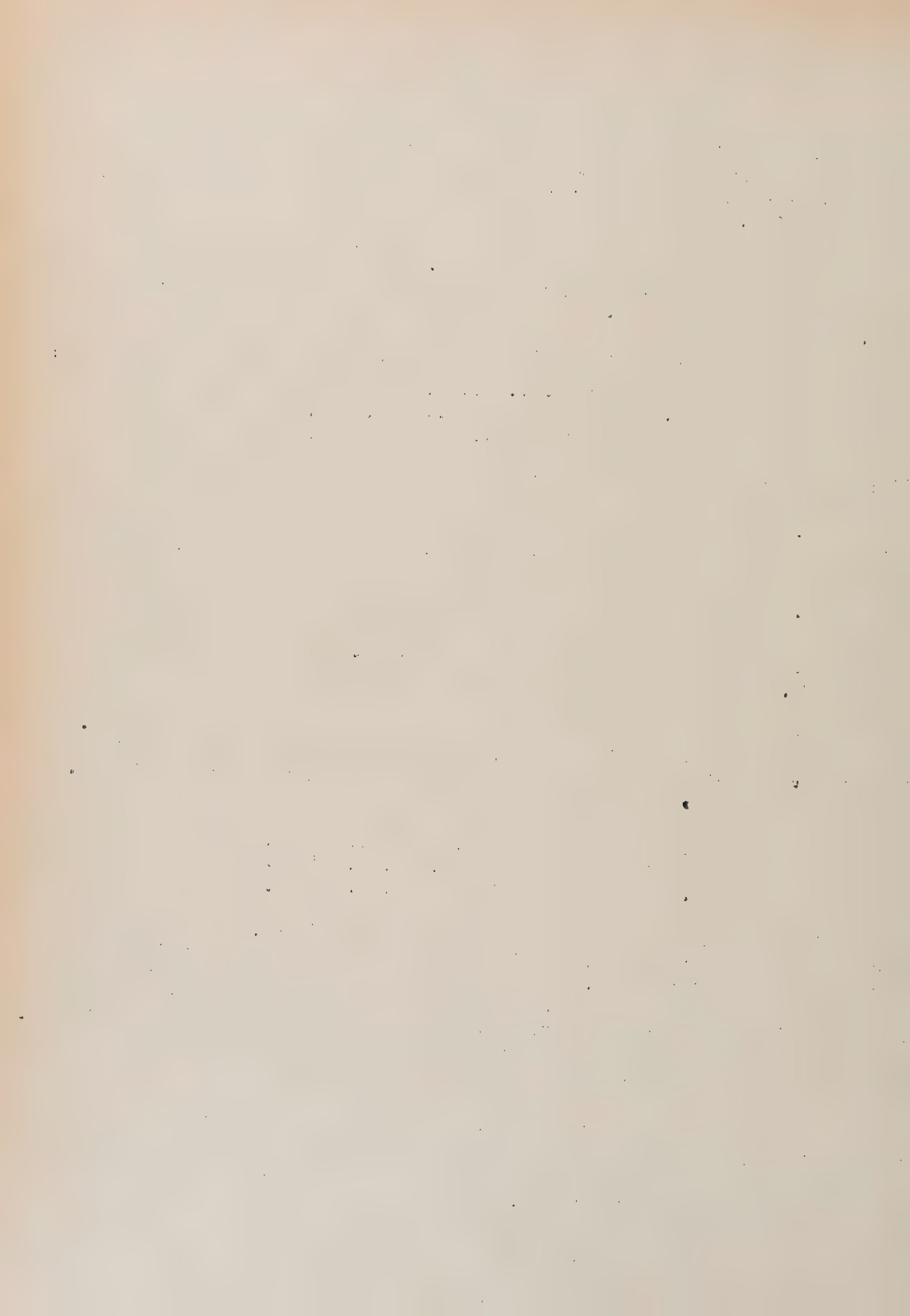
- . une petite bille de verre facilite la destruction et évite la surchauffe.

Dans ces conditions, la destruction demande 5 minutes environ. Après refroidissement, on ajoute 6 ml. d'eau distillée et l'on porte 15 minutes au bain-marie bouillant pour hydrolyser les pyrophosphates formés. On refroidit et l'on ajoute, dans l'ordre :

Sol. de Molybdate d'Am. à 5% ...	2 ml.
Sol. d'Hydroquinol à 1%	1 ml.
Sol. de Sulfite de Na à 10%	1 ml.

ces 2 dernières solutions étant préparées extemporanément. On laisse en contact 30 minutes exactement, et l'on fait une lecture photométrique avec un écran rouge (Wratten n°70). En se reportant à une courbe d'étalonnage obtenue à partir d'une solution de phosphate monopotassique cristallisé, on détermine immédiatement le taux de phosphore contenu dans la prise d'essai. La teneur en phospholipides est obtenue en multipliant par 25 le poids du phosphore trouvé (47).

Pour obtenir des résultats aussi corrects que possible, les précautions prises pour le dosage du cholestérol doivent être, là aussi, respectées, et le chiffre de phospholipémie retenu sera la moyenne des 3 dosages effectués pour chaque sujet.



B.- GROUPEMENTS DES SUJETS

Les méthodes de dosage que nous venons de décrire, ont été appliquées aux sérums de 324 sujets, qui se répartissent dans les sept groupes suivants.

SUJETS NORMAUX.

Ce groupe comprend 63 sujets, la plupart jeunes, choisis parmi des jeunes gens effectuant leur service militaire, des étudiants, des infirmiers, etc... Pour les sujets plus âgés, il a été plus difficile de définir l'état normal, et nous avons procédé par différence, en éliminant tous les sujets dont l'état de santé pouvait laisser un doute.

SUJETS PLETHORIQUES.

Du groupe précédent, nous rapprochons un groupe de 29 sujets, que nous appelons pléthoriques, et qui comprend des petits dyspeptiques, hyposthéniques, du type floride, au foie plus ou moins congestif, appartenant à des milieux sociaux divers. De ce cadre ont été, bien entendu, éliminées les obésités pathologiques.

SUJETS CARDIAQUES.

Parmi nos 109 malades porteurs d'affections cardio-vasculaires, une distinction fondamentale s'imposait entre :

. d'une part les cardiopathies artérielles relevant de l'étiologie athéromateuse (insuffisance coronarienne, cardioangiosclérose, hypertension des artérioscléreux, athérome aortique, artérite oblitérante des membres inférieurs) : 64 sujets.

. d'autre part les autres cardiopathies, décompensées ou non, pour la plupart valvulaires et d'étiologie rhumatismale, syphilitique dans quelques cas : 45 sujets.

SUJETS HEPATIQUES.

87 malades sont porteurs d'une affection hépatique. Nous les répartissons en deux groupes :

. Les cirrhotiques et les éthyliques à gros foie : 39 sujets, se répartissant en 23 cirrhoses avec ascite, et 16 foies précirrhotiques, confirmés par la ponction biopsie du foie (')

. Les autres porteurs d'affections hépatobiliaires : 48 sujets, présentant des cholécystites calculeuses ou non, des migraines biliaires, des allergies digestives, des hépatites ictérogènes, etc..., tous cas où le tableau clinique et biologique décèle des troubles mineurs de dysfonctionnement hépatique.

SUJETS DIVERS.

Un dernier groupe de 36 sujets réunit des affections diverses, toutes caractérisées par un retentissement notable sur l'état nutritionnel : cancers généralisés, syndromes carenciels des gastrectomisés, diabète, insuffisance thyroïdienne, etc... Ce groupe de sujets "divers" n'a pas été retenu pour l'étude statistique en raison de son hétérogénéité. Par contre, ces 36 sujets ont été répartis, suivant leur état nutritionnel, dans l'un des trois groupes constitués, pour permettre l'étude statistique en fonction de cet état nutritionnel (voir page 130).

(') Nous tenons à exprimer ici toute notre gratitude à Monsieur le Professeur agrégé RAUBER, pour les données anatomo-pathologiques qu'il a fournies lors de l'examen des ponctions-biopsies du foie, données qui ont été particulièrement précieuses pour le diagnostic porté sur nos malades, par MM. les Drs. MATHIEU, COLLESSON et PERNOT.

C'est donc sur les observations de 288 sujets qu'ont été réalisées les applications des méthodes de calcul statistique.

Signalons que, dans chaque groupe, nous avons ultérieurement fait une distinction entre hommes et femmes, pour étudier l'influence que peut avoir le sexe sur les constituants lipidiques du sérum, à l'état normal et pathologique.

De même nous avons, pour étudier l'influence de l'âge, réparti les sujets de chaque groupe en deux sous-groupes : l'un comprend les sujets de moins de 45 ans, l'autre ceux de plus de 45 ans. Certes, pour une étude complète du rôle que peut jouer l'âge sur la lipémie, la cholestérolémie et la phospholipémie, une telle subdivision est manifestement insuffisante. Il aurait fallu, au minimum, envisager 1 sous-groupe par décade. Une telle nécessité nous aurait alors entraîné à réunir 10 ou 20 fois plus d'observations, ce qui aurait dépassé nos possibilités matérielles.

C.- ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS
EN FONCTION DE L'ETAT PATHOLOGIQUE

Tous les résultats des dosages que nous avons obtenus, ont été réunis sous forme de tableaux, que l'on trouvera aux pages 161 et suivantes. Chaque tableau correspond à un groupe de sujets, et renferme, outre les taux de lipides, cholestérol, phospholipides et les valeurs des rapports phospholipides/cholestérol de chaque sujet, son sexe, son âge et son groupe nutritionnel défini page 133.

En possession de tous ces résultats, nous avons entrepris une analyse statistique, envisageant successivement l'établissement des histogrammes, le calcul des moyennes arithmétiques et des paramètres des distributions de fréquences, puis l'application des méthodes d'analyse de la variance et de comparaison des échantillons deux à deux, et enfin une étude de la corrélation liant phospholipémie et cholestérolémie.

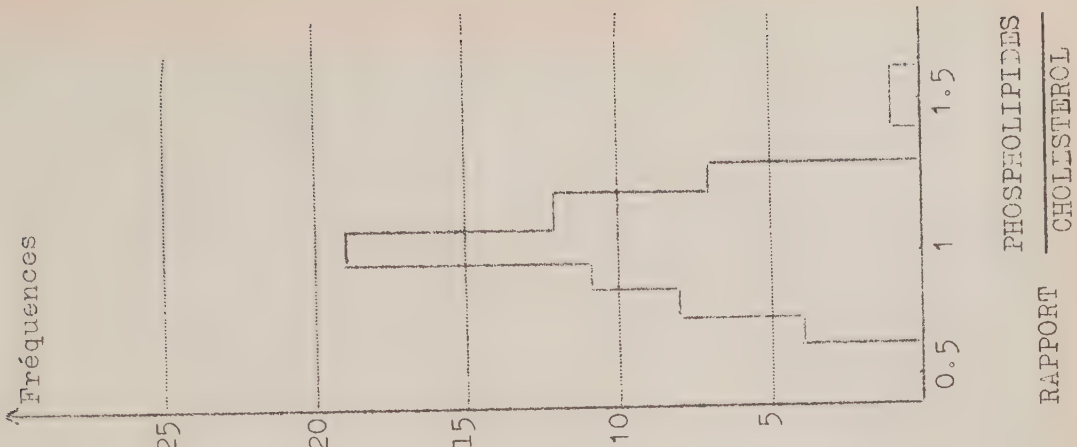
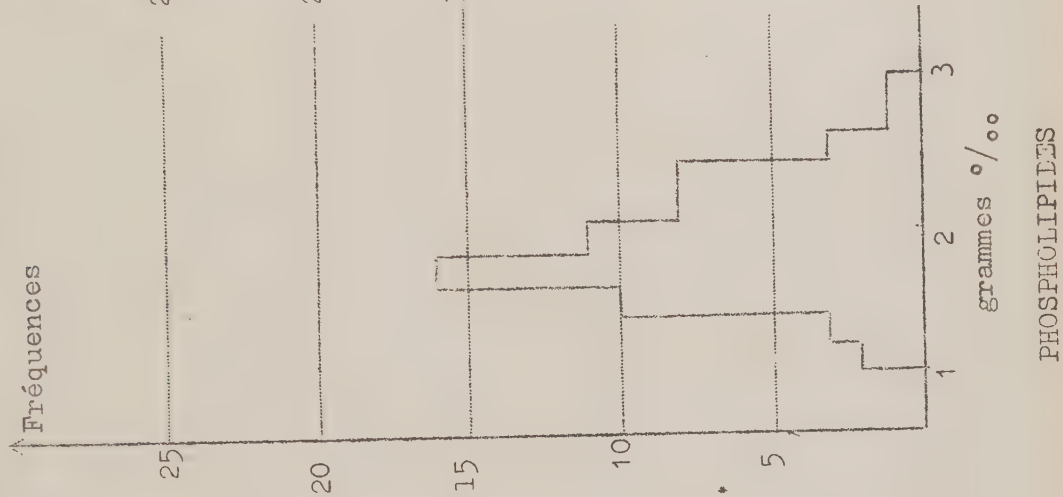
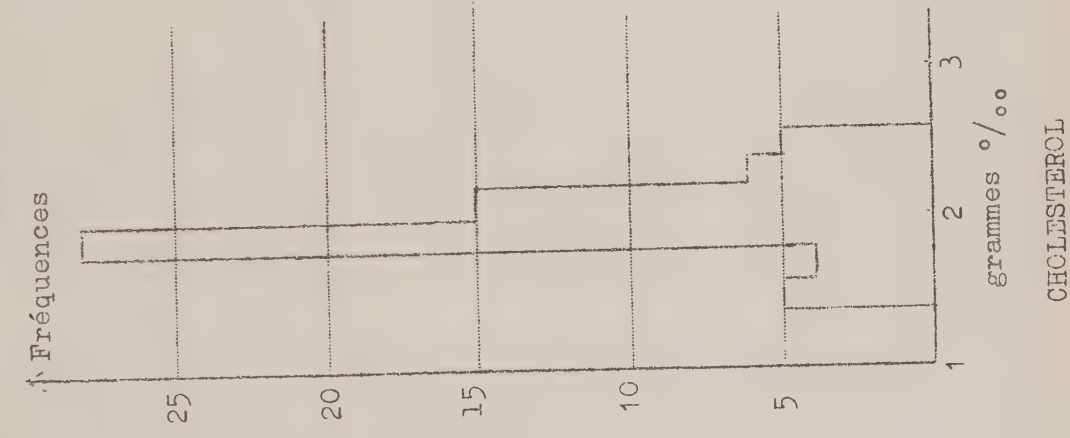
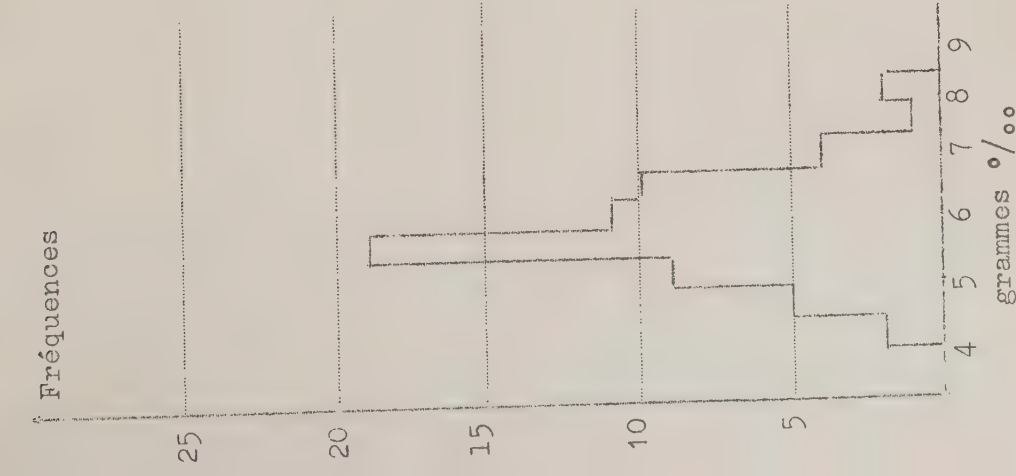
I.- HISTOGRAMMES

=====

Comme nous l'avons expliqué, page 47, les taux de lipides, de cholestérol et de phospholipides, et les valeurs des rapports phospholipides / cholestérol, ont été classés par ordre numérique croissant, puis répartis en classes pour permettre l'établissement des histogrammes qui suivent.

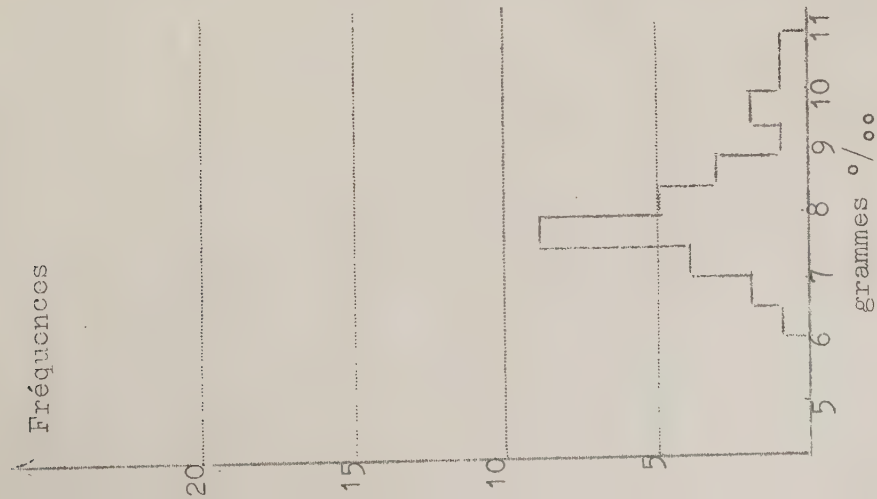
N O R M A U X

=====

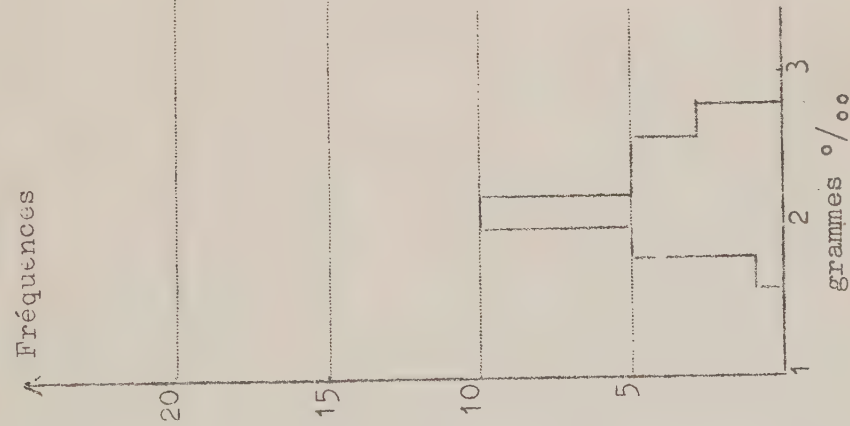


PLETHORIQUES

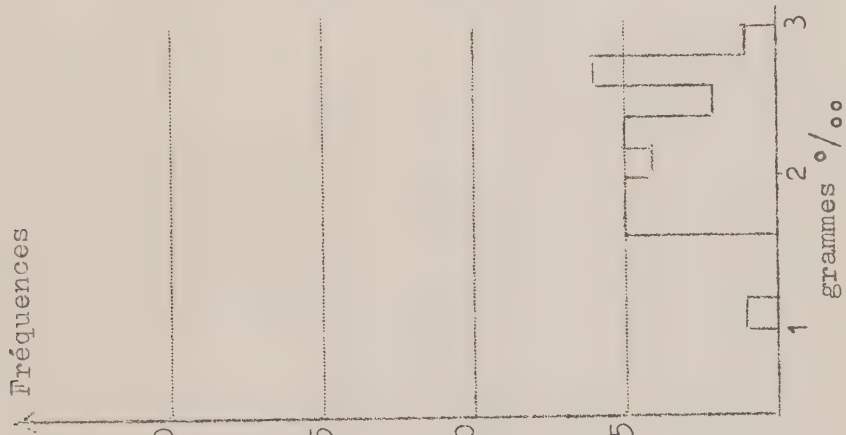
=====



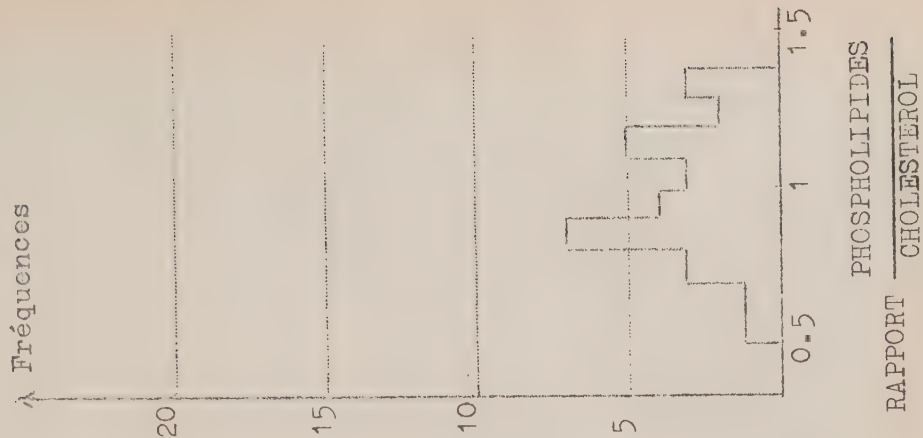
LIPIDES



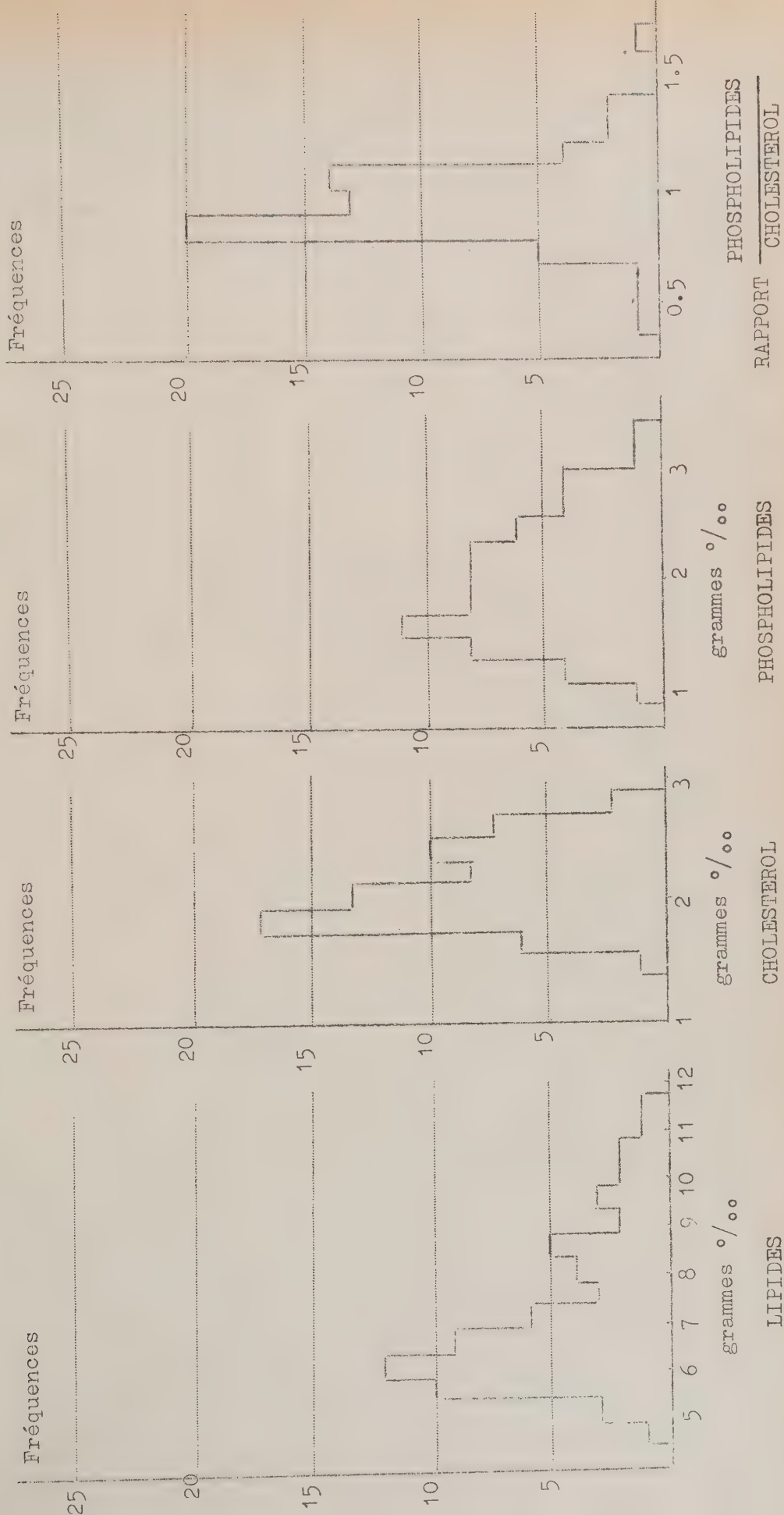
CHOLESTEROL



PHOSPHOLIPIDES



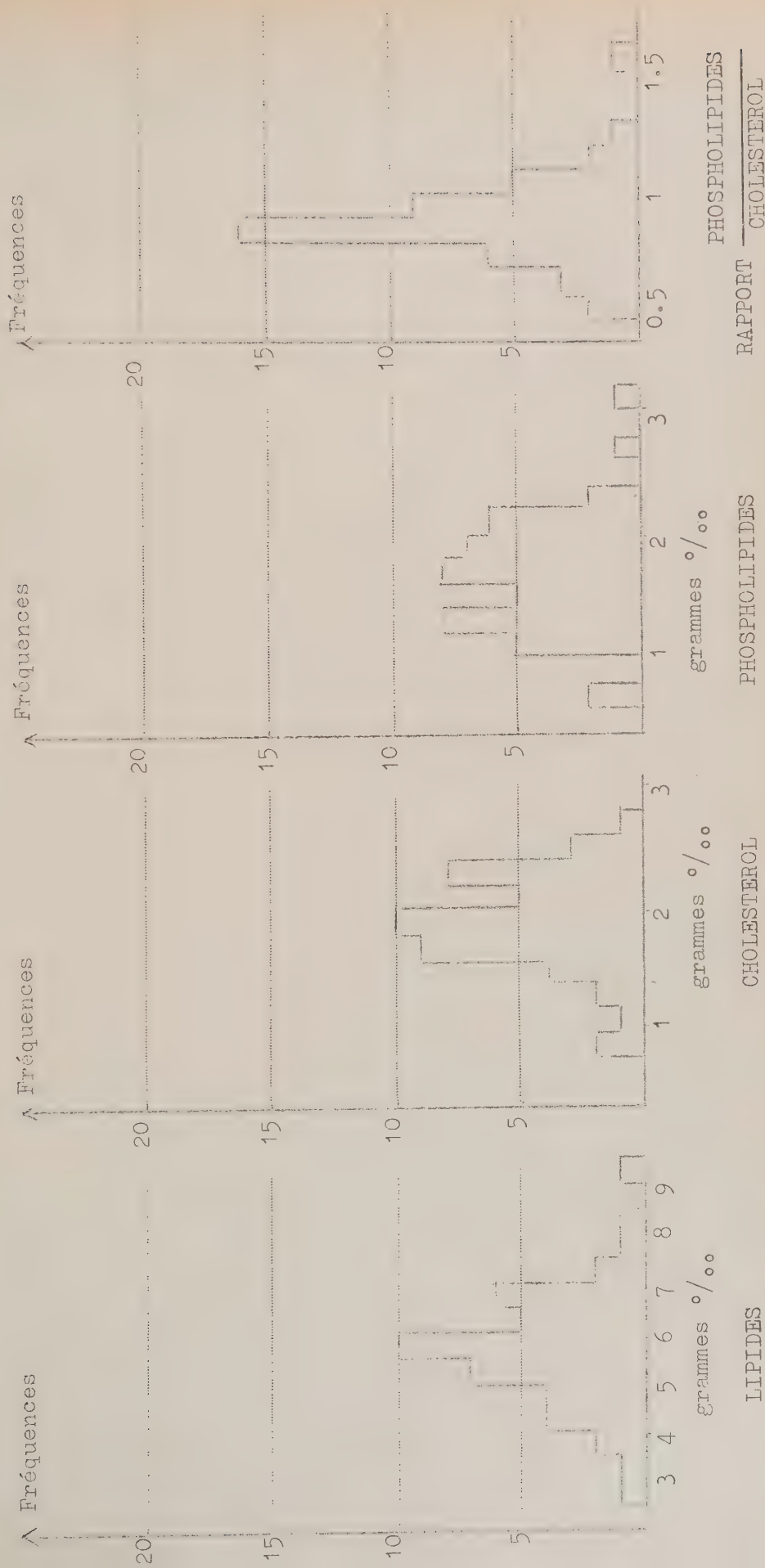
ATHEROMATEUX



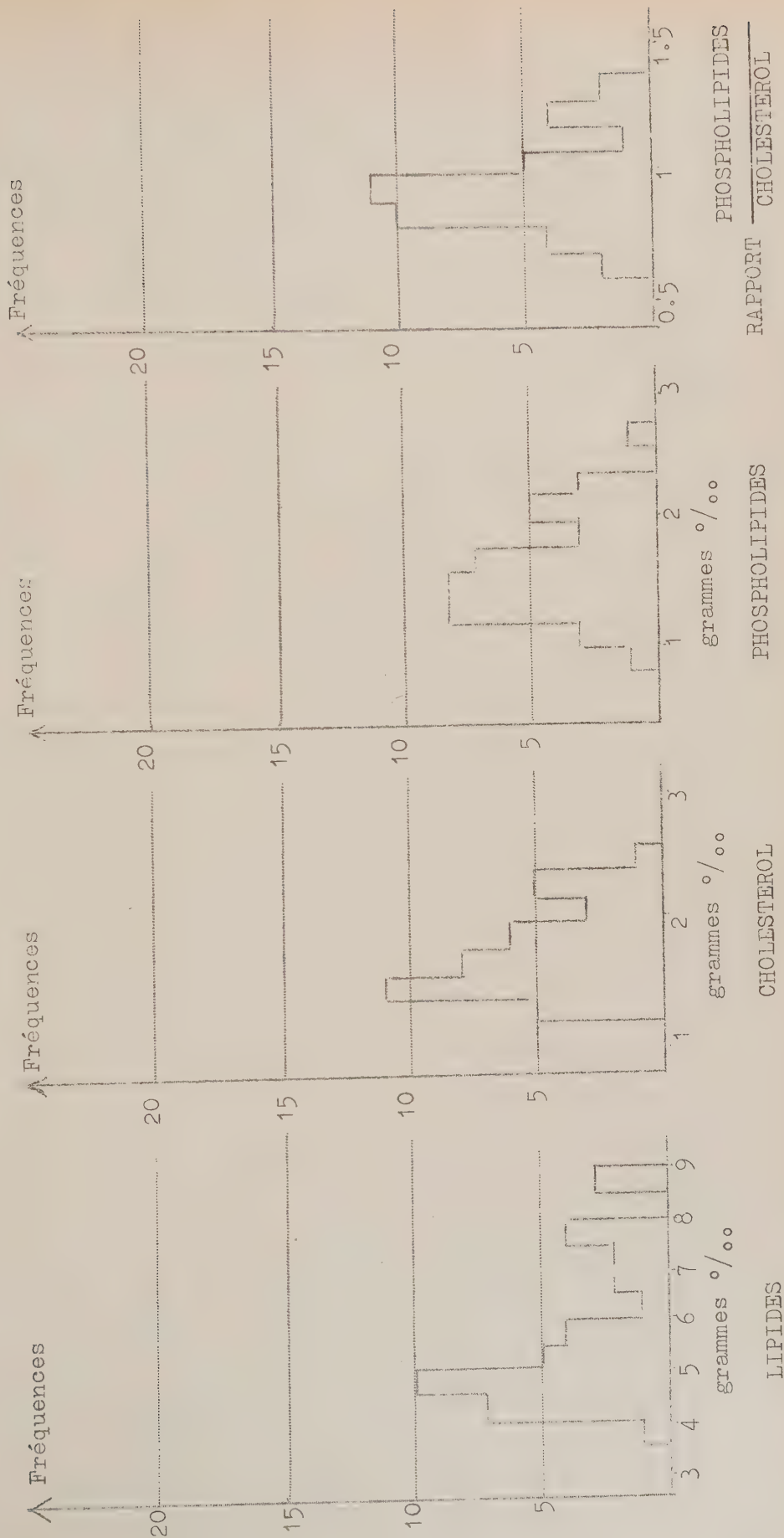
C A R D I A Q U E S

non atheromateux

=====
 1.6.
 =====



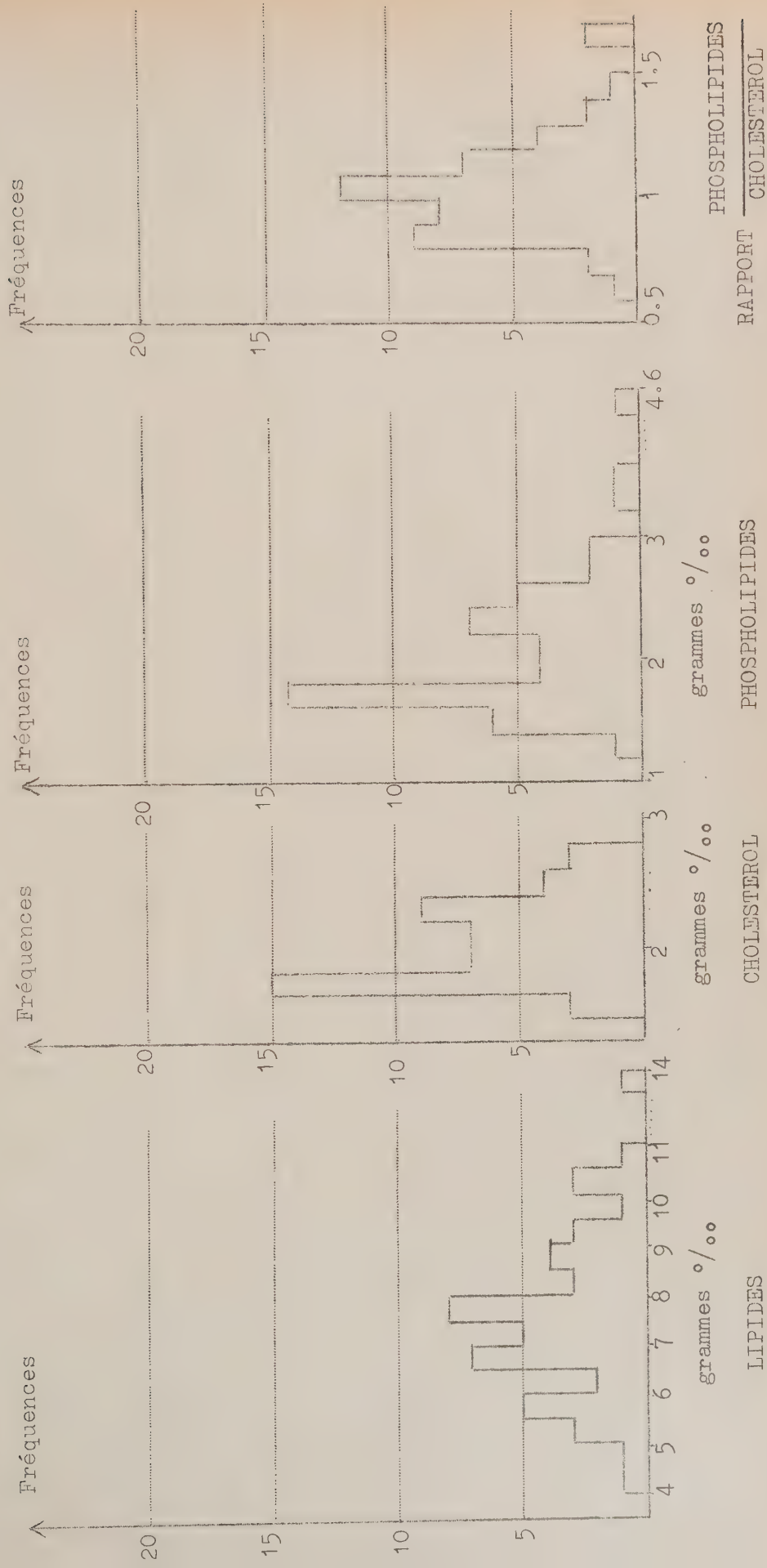
C I R R H O T I Q U E S =====



H E P A T I Q U E S

non cirrhotiques

=====



II.- MOYENNES ARITHMETIQUES

=====

Avant d'étudier les histogrammes précédemment établis, nous allons calculer les diverses moyennes arithmétiques, afin de mieux situer cette valeur centrale autour de laquelle se répartissent toutes les autres. On trouvera, dans le tableau ci-dessous, tous ces taux moyens, exprimés en grammes par litre de sérum.

	Norm.	Plét.	Athér.	C.N.At	Cirr.	H.n.C.
LIPIDES T $\bar{x}$	5,96	8,11	7,33	5,64	5,64	7,54
CHOLESTEROL	1,98	2,22	2,17	1,89	1,73	2,01
PHOSPHOLIPIDES	1,85	2,17	2,05	1,66	1,65	2,10
RAPPORT P/C	0,94	0,98	0,95	0,88	0,95	1,05

L'étude des valeurs moyennes, et l'aspect des histogrammes, bien que ne constituant qu'un reflet grossier de la réalité, nous a permis cependant de dégager certains faits.

LIPIDES TOTAUX.

Les taux de lipides totaux varient dans de larges limites, puisque pouvant osciller entre 3 et 12 g. ‰ . D'ailleurs les histogrammes ont une allure de courbe en cloche plus ou moins étalée.

Chez les sujets normaux, si l'on rencontre des taux extrêmes de 4,05 et de 8,15 g. ‰ , la plupart des chiffres oscillent autour de 6 g. ‰ . C'est ainsi que 48 sujets sur 63 ont une lipémie comprise entre 5 et 6,75 g. ‰ .

La lipémie est nettement plus élevée chez les pléthoriques puisque présentant une valeur moyenne de 8,11 g. ‰ .

Chez les athéromateux, si l'on s'en tient au chiffre moyen, on note une élévation par rapport à la normale. Toutefois, remarquons qu'une fraction importante des sujets examinés (50 %) présente des valeurs de lipémie comprises entre 5 et 6,75 g. ‰ , donc assez semblables à celles de la majorité des sujets normaux. Par ailleurs, notons dès maintenant l'allure peu gaussienne de l'histogramme, allure qui laisse deviner une non-homogénéité du groupe sur laquelle nous reviendrons.

Les cardiaques non athéromateux (s'opposent nettement aux athéromateux par des valeurs faibles de lipémie ($m = 5,64 \text{ g. } \text{‰}$)).

Les cirrhotiques présentent un taux moyen assez bas par rapport à la normale ($m = 5,64 \text{ g. } \text{‰}$), ce qui est en accord avec la notion classique d'hypolipémie chez ces sujets. Mais remarquons cependant 7 cas (sur 39) de lipémie supérieure à $7,50 \text{ g. } \text{‰}$.

Les hépatiques non cirrhotiques, enfin, présentent une augmentation nette du taux des lipides totaux sériques, bien que nous ayons écarté de ce groupe tout cas d'ictère mécanique.

CHOLESTEROL.

Le cholestérol a été tout particulièrement étudié depuis de nombreuses années, et nous allons retrouver toutes les notions classiquement admises à son sujet.

Chez les sujets normaux, le taux moyen approche de $2 \text{ g. } \text{‰}$ et 43 sujets sur 63 ont des valeurs comprises entre $1,80$ et $2,20 \text{ g. } \text{‰}$ (soit 68 %).

Chez les pléthoriques, nous observons une augmentation de la cholestérolémie analogue à celle notée pour la lipémie, et donnant un taux moyen de $2,22 \text{ g. } \text{‰}$.

Il y a, chez les athéromateux, élévation de la cholestérolémie puisque la valeur moyenne est de $2,17 \text{ g. } \text{‰}$. Mais remarquons que 30 sujets ont des taux compris entre $1,80$ et $2,20 \text{ g. } \text{‰}$. Donc, comme pour la lipémie totale, la moitié des sujets athéromateux ont une cholestérolémie sensiblement normale.

Les cardiaques non athéromateux présentent, au contraire, une baisse du taux de cholestérol, donnant comme valeur moyenne $1,89 \text{ g. } \text{‰}$.

Il y a abaissement du taux moyen chez les cirrhotiques ($m = 1,73 \text{ g. } \text{‰}$) et d'ailleurs 24 cas sur 39 sont au-dessous de $2 \text{ g. } \text{‰}$.

Les hépatiques non cirrhotiques présentent, eux, des taux tout à fait normaux, montrant bien, qu'en dehors des cas d'atteinte importante de la glande hépatique, dans lesquels elle varie nettement, la cholestérolémie est le plus souvent normale. Son intérêt diagnostique serait donc douteux.

PHOSPHOLIPIDES.

Chez les sujets normaux, nous avons remarqué des taux moins bien groupés autour de la moyenne, et un étalement un peu supérieur à celui des taux de cholestérol. On ne trouve que 27 cas sur 63 entre 1,60 et 2,00 g. ‰ (c'est-à-dire pour un écart identique à celui considéré lors de l'étude de la cholestérolémie).

Chez les pléthoriques, comme pour la cholestérolémie, nous constatons une augmentation des taux, qui oscillent autour d'une valeur centrale de 2,17 g. ‰ .

Chez les athéromateux, parallèlement à l'augmentation de la cholestérolémie, nous constatons une augmentation de la phospholipémie ($m = 2,05$ g. ‰). Tandis que chez les cardiaques non athéromateux se produit le phénomène inverse, le taux moyen étant de 1,66 g. ‰ .

Chez les cirrhotiques, on note une chute du taux des phospholipides sériques ($m = 1,65$), alors que les autres sujets hépatiques non cirrhotiques présentent un taux moyen élevé ($m = 2,10$ g. ‰), se rapprochant de celui des pléthoriques. Il semblerait donc que, tant chez les premiers que chez les autres, la phospholipémie puisse donner des indications plus valables que la cholestérolémie totale.

RAPPORT PHOSPHOLIPIDES / CHOLESTEROL.

Nous avons vu que, chez les sujets normaux, les taux de phospholipides et de cholestérol sont voisins les uns des autres. Aussi nous comprenons aisément que la moitié des cas ont un rapport compris entre 0,90 et 1,10. Cependant, nous relevons des rapports extrêmes de 0,68 et de 1,46.

Chez les pléthoriques, le rapport phospholipides / cholestérol reste voisin de l'unité, ce qui prouve que l'augmentation des deux termes lipidiques du sérum semble porter, de façon assez proportionnelle, sur chacun d'eux.

Contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, après les nombreux travaux américains, le rapport phospholipides / cholestérol des athéromateux est loin d'être nettement inférieur à l'unité. La valeur moyenne de 0,95 est très semblable à celle des sujets normaux (0,94). D'autre part, les histogrammes montrent que plus d'un tiers des sujets examinés présentent un rapport supérieur à l'unité, pourcentage analogue à celui trouvé chez les sujets normaux (33,3 %). Il paraît donc difficile d'attribuer une valeur diagnostique à ce rapport, comme ont voulu le faire, depuis quelques années, de nombreux auteurs. Bien plus, le seul groupe présentant, dans nos recherches, un rapport phospholipides / cholestérol moyen assez nettement inférieur à l'unité, est le groupe des cardiaques non athéromateux.

Enfin, remarquons que, dans les cas d'insuffisance hépatique légère (groupe des hépatiques non cirrhotiques) le rapport phospholipides / cholestérol est augmenté ($m = 1,05$). On pourrait voir là un test de début de l'atteinte hépatique, puisque, lors d'une altération plus grave, comme chez les cirrhotiques, le rapport redevient normal ($m = 0,95$).

III.- PARAMETRES DES DISTRIBUTIONS DE FREQUENCES

=====

Avant de comparer entre eux, par les méthodes de calcul statistique, les différents résultats, il nous faut rechercher si les distributions de fréquences, établies pour le tracé des histogrammes, sont "normales", c'est-à-dire si elles se rapprochent de la courbe de Gauss qui permet de vérifier l'homogénéité des groupements, et qui est utilisable dans les études statistiques.

Pour chacun des six groupes de sujets, nous avons étudié par la méthode des probits et par l'anamorphose galtonienne, les distributions de fréquences correspondant aux taux de lipides totaux, de cholestérol, de phospholipides, et aux valeurs du rapport phospholipides / cholestérol.

Pour le cholestérol, les phospholipides et le rapport phospholipides, nous avons trouvé chaque fois un alignement correct des points sur les graphiques, prouvant que les distributions sont normales, et les groupements homogènes. Pour ne pas surcharger inutilement le texte, nous n'avons pas reporté ici tous les calculs effectués, ni tous les graphiques construits.

Pour les lipides totaux, si la distribution de fréquences est assimilable à une courbe de Gauss pour les sujets normaux (comme nous l'avons montré page 52), elle s'en écarte parfois beaucoup dans certains groupes de malades, ce qui, d'une part, exclut la possibilité d'en faire une analyse statistique, et, d'autre part, nous a conduit à pousser plus loin nos recherches (voir page 130).

Nous avons donc calculé les variances, les écarts-types et les coefficients de variation, dans le cadre de chaque groupe de sujets. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant (les moyennes arithmétiques y apparaissent également pour faciliter les comparaisons).

CHOLESTEROL

	Norm.	Plét.	Athér.	C.n.At	Cirr.	H.n;C.
Moyenne arithmétique	1,98	2,22	2,17	1,89	1,73	2,01
Variance	0,05	0,07	0,11	0,18	0,11	0,12
Ecart-type	0,23	0,26	0,34	0,42	0,33	0,35
Coeff. de variation	11,4%	11,7%	15,5%	22,3%	18,9%	17,3%

PHOSPHOLIPIDES

	1,85	2,17	2,05	1,66	1,65	2,10
Moyenne arithmétique						
Variance	0,14	0,18	0,24	0,22	0,16	0,35
Ecart-type	0,37	0,42	0,49	0,47	0,40	0,59
Coeff. de variation	20,3%	19,3%	24,1%	28,6%	24,1%	28,3%

RAPPORT P/C

	0,94	0,98	0,95	0,88	0,95	1,05
Moyenne arithmétique						
Variance	0,02	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04
Ecart-type	0,15	0,20	0,18	0,18	0,17	0,21
Coeff. de variation	16,2%	20,5%	19,3%	20,2%	18,1%	19,6%

Ce tableau permet l'étude de la dispersion des valeurs autour de la moyenne, et évite l'erreur que peut produire le simple examen d'un histogramme. Si l'on sait que la partie d'une courbe de fréquences représentant $\pm 1 \sigma$ autour de la moyenne comprend environ 2/3 des sujets (exactement 68,27 %), et que celle représentant $\pm 2 \sigma$ en comprend environ 95 %, on conçoit aisément que, plus la valeur de l'écart-type est faible, meilleure sera la distribution autour de la moyenne, et, par suite, plus grand le prix que l'on pourra attacher à cette valeur moyenne.

Cependant, le nombre qui exprime l'écart-type (0,2 par exemple) n'aura pas la même signification suivant que la moyenne arithmétique sera 1 ou 3 . Dans le premier cas, il traduira une assez forte dispersion des résultats, tandis que dans le deuxième cas, il s'agira d'un assez bon groupement des résultats autour de la moyenne.

On a été ainsi amené à définir un coefficient de variation, qui rapporte la valeur de l'écart-type à la moyenne arithmétique, sous forme de pourcentage. La valeur absolue de ce nombre apporte donc un renseignement très précieux sur la densité des valeurs autour de la moyenne arithmétique.

Si nous considérons chacun des groupes de sujets par rapport à celui des normaux, nous constatons que c'est presque toujours ce dernier qui présente le coefficient de variation le plus faible.

Cholestérol.

Le groupe des pléthoriques présente un coefficient de variation (11,7 %) très proche de celui des sujets normaux (11,4 %)- par conséquent, nous pouvons dire que ces sujets pléthoriques ont une cholestérolémie systématiquement plus élevée que celle des normaux, puisque la dispersion des valeurs est à peu de chose près la même, ce que les histogrammes ne pouvaient permettre, à eux seuls, d'affirmer.

Chez les athéromateux, la dispersion des valeurs est plus accusée (15,5 %), comme chez les hépatiques cirrhotiques (18,9 %) ou non (17,3 %). Par contre, elle est franchement plus élevée chez les cardiaques non athéromateux, où le coefficient de variation est de 22,3 %

Phospholipides.

Ce que nous avons remarqué, à propos de la cholestérolémie chez les pléthoriques, se renouvelle avec la phospholipémie. Le groupe des pléthoriques a même une meilleure concentration des valeurs autour de la moyenne puisque son coefficient de variation est de 19,3 %, que celle rencontrée chez les normaux (coefficient de variation de 20,3 %)

Les autres groupes présentent, là aussi, des dispersions supérieures à celle des normaux. Elles sont surtout marquées chez les hépatiques non cirrhotiques (28,3 %) et les cardiaques non athéromateux (28,6 %), montrant ainsi à quel point les valeurs peuvent, chez ces malades, être différentes d'un sujet à l'autre.

Rapport Phospholipides / Cholestérol.

Enfin, pour le rapport phospholipides / cholestérol, si nous retrouvons encore un faible coefficient de variation chez les sujets normaux, constatons, cette fois, que les cinq autres groupes s'en rapprochent assez.

Par ailleurs remarquons aussi que les cinq groupes ont des coefficients de variation peu différents les uns des autres. Ce qui montre que les états pathologiques étudiés ici, s'ils agissent sur la cholestérolémie et la phospholipémie, semblent agir de façon assez analogue sur ces deux éléments. Par conséquent, une fois encore, il nous paraît difficile de vouloir attacher une valeur significative à ce rapport phospholipides / cholestérol.

Considérons, maintenant, les histogrammes dans leur ensemble, et comparons, entre eux, ceux relatifs au cholestérol, aux phospholipides et au rapport phospholipides / cholestérol. L'allure très élancée des histogrammes représentatifs des taux de cholestérol ressort nettement. Le calcul d'un coefficient de variation moyen confirme bien cette impression, puisqu'il est de 16,2 % pour le cholestérol, de 24,1 % pour les phospholipides et de 18,9 % pour le rapport phospholipides / cholestérol.

Ce sont donc les valeurs de phospholipémie qui sont les plus dispersées autour des moyennes arithmétiques, ce qui laisse supposer que la phospholipémie est plus sensible à l'action des facteurs perturbants.

IV.- ANALYSE DE LA VARIANCE

=====

Dans cette étude, nous chercherons à mettre en évidence les effets de l'état pathologique sur la cholestérolémie, la phospholipémie et le rapport phospholipides / cholestérol. Rappelons que nous avons éliminé la lipémie de cette étude en raison de l'allure non gaussienne de certains histogrammes (voir page 108).

L'étude des moyennes arithmétiques nous a évidemment déjà permis de faire apparaître des différences, parfois importantes, entre les groupes de sujets examinés. Mais il nous faut confirmer ces observations par la recherche du caractère significatif, ou non, de telles différences, et savoir, ainsi, jusqu'à quel point ces moyennes arithmétiques peuvent servir d'élément pour établir un diagnostic.

Pour cela, nous avons appliqué à nos cinq groupes de sujets, la méthode d'analyse de la variance décrite page 64, et obtenu les résultats suivants :

	RAPPORT DES VARIANCES W_A/W_r
Cholestérolémie	12,52
Phospholipémie	9,77
Rapport P/C	4,17

Les nombres de la Table de SNEDECOR, pour les degrés de liberté :

$$\gamma_A = 5 \quad \text{et} \quad \gamma_r = 282$$

sont les suivants :

$$F = 2,21 \quad \text{pour un coefficient de sécurité de } 95 \%$$

$$F = 3,02 \quad \text{pour un coefficient de sécurité de } 99 \%$$

Les chiffres obtenus dans nos calculs étant tous supérieurs à ces deux valeurs, nous pouvons dire que, aussi bien du point de vue cholestérolémie, que phospholipémie ou rapport phospholipides / cholestérol, la diversité des six groupes de sujets est quasi certaine, et que, par suite, les taux de cholestérol, de phospholipides et le rapport phospholipides / cholestérol varient de façon hautement significative entre ces six groupes.

Il ne faudrait cependant pas que ce résultat si probant fasse croire que chacun des six groupes se différencie très nettement des cinq autres par ses valeurs de cholestérolémie, de phospholipémie et du rapport phospholipides / cholestérol. Un simple regard sur ces valeurs (page 161 et suivantes) suffit d'ailleurs à nous convaincre.

L'analyse de la variance ne donne qu'une conclusion globale, une indication d'ensemble. C'est ainsi que, dans cette première étude, elle nous confirme que les sujets rassemblés ne peuvent faire partie d'une même population, quant aux facteurs étudiés, sans pour autant assurer que les six groupes sont absolument distincts les uns des autres. Il faut, pour cela, faire une comparaison de ces groupes deux à deux, ce qui constitue le but du chapitre suivant.

V.- COMPARAISON DES GROUPES DEUX A DEUX

=====

L'analyse de la variance ayant déjà montré la diversité des groupes, nous pouvons comparer chacun d'eux au groupe des sujets normaux.

La méthode utilisée a été celle de la comparaison des variances, décrite page 62. Nous rappelons que l'on calcule, d'une part la différence des moyennes arithmétiques entre les deux groupes comparés (D), et d'autre part l'écart-type de la différence des moyennes (σ_d). On considère que la différence est ;

significative lorsque $D > 2 \sigma_d$
 hautement significative lorsque $D > 2,58 \sigma_d$

CHOLESTEROL.

Nous avons groupé, dans le tableau suivant, les résultats obtenus en comparant chacun des groupes de sujets aux normaux.

	Différence des moyennes arithmétiques D	Ecart-type de la différence des moyennes σ_d	Valeur de la différence
Pléthoriques	0,24	0,05582	$D > 4 \sigma_d$: h ^t . signif.
Athéromateux	0,19	0,05074	$D > 3,3 \sigma_d$: h ^t . signif.
C. non Ath.	0,09	0,06891	$D > 1 \sigma_d$: non signif.
Cirrhotiques	0,25	0,05977	$D > 4 \sigma_d$: h ^t . signif.
H. non Cirr.	0,03	0,05771	$D < 1 \sigma_d$: non signif.

Pléthoriques.

La différence entre ce groupe et celui des normaux est hautement significative, notion qui ne nous surprendra pas, car il est classiquement admis que ces sujets, du type floride, ont des taux de cholestérol assez supérieurs à ceux des sujets normaux, comme nous l'avons déjà remarqué lors de l'étude des moyennes arithmétiques, page 105 (pléthoriques = 2,22, normaux = 1,98).

Cardiaques.

Nous avons trouvé, en comparant sujets athéromateux et sujets normaux, une différence hautement significative entre ces deux groupes, rejoignant ainsi les conclusions de nombreux auteurs (87-132-136-168-212). Il semble donc bien que l'athéromatose s'accompagne d'une augmentation nette de la cholestérolémie. Pourtant KATZ chez les coronariens (111), PATERSON (173), JACKSON et WILKINSON (107) chez les athéroscléreux, n'ont trouvé aucune augmentation significative des taux.

Par ailleurs, notons que le groupe des cardiaques non athéromateux n'est pas significativement différent de celui des sujets normaux.

Hépatiques.

Chez les sujets cirrhotiques, dont la cholestérolémie moyenne est inférieure de 0,25 g. ‰ à celle des sujets normaux, nous avons trouvé une différence hautement significative des taux par rapport à la normale, rejoignant ainsi la notion classique de chute de la cholestérolémie dans les cas de cirrhose.

Par contre, les sujets porteurs de troubles mineurs de dysfonctionnement hépatique, ne présentent pas de différence significative. Il semble donc que l'étude du cholestérol total sérique, dans ces cas de petite insuffisance hépatique, n'ait qu'un intérêt secondaire.

PHOSPHOLIPIDES.

Effectuant, pour les phospholipides, la même comparaison que précédemment, nous avons trouvé les résultats suivants :

	Différence des moyennes arithmétiques D	Ecart-type de la différence des moyennes σ_d	Valeur de la différence
éthoriques	0,32	0,09110	$D > 3,3 \sigma_d$: h ^t . signif.
héromateux	0,20	0,07772	$D > 2 \sigma_d$: significative
non Ath.	0,19	0,08498	$D > 2 \sigma_d$: significative
rrhotiques	0,20	0,07936	$D > 2 \sigma_d$: significative
non Cirr.	0,25	0,09794	$D > 2 \sigma_d$: significative

Pléthoriques.

Comme pour la cholestérolémie, il existe une différence significative entre les taux de phospholipémie des sujets pléthoriques et ceux des sujets normaux.

Cardiaques.

Les deux groupes de sujets cardiaques diffèrent statistiquement de celui des normaux, les athéromateux par des valeurs supérieures, les cardiaques non athéromateux par des valeurs plus faibles. STEINER et coll. (212) étaient déjà arrivés à une conclusion semblable. Par contre GOTTFRIED et coll. (87) plus récemment, ne trouvent pas une augmentation assez importante des taux chez les sujets athéromateux pour entraîner une différence significative.

Hépatiques.

Chez les hépatiques, également, les deux groupes que nous avons constitués, diffèrent significativement de celui des normaux.

Les cirrhotiques subissent une diminution des taux de phospholipides sériques, mais cette diminution est moins importante, donc moins caractéristique, que celle de la cholestérolémie.

Par contre, nous pouvons souligner l'augmentation significative constatée chez les hépatiques non cirrhotiques. En effet, cette augmentation montre la plus grande sensibilité des phospholipides circulant, à une atteinte hépatique, que le cholestérol total. Nous rejoignons l'opinion de REUBI (190) qui estime que les phospholipides sériques sont soumis à des variations pathologiques plus significatives que le cholestérol, et que, par suite, leur détermination peut apporter un élément diagnostique différentiel.

RAPPORT PHOSPHOLIPIDES / CHOLESTEROL.

Enfin, la comparaison des groupes de malades avec celui des sujets normaux, quant au rapport phospholipides / cholestérol, nous a donné les résultats suivants :

	Différence des moyennes arithmétiques D	Ecart-type de la différence des moyennes σ_d	Valeur de la différence
pléthoriques	0,04	0,04188	$D < 1 \sigma_d$: non signif.
athéromateux	0,01	0,02987	$D < 1 \sigma_d$: non signif.
. non Ath.	0,06	0,03273	$D > 1 \sigma_d$: non signif.
hypertendus	0,01	0,03353	$D < 1 \sigma_d$: non signif.
. non Cirr.	0,11	0,03536	$D > 2,58 \sigma_d$: h ^t . signif.

Pléthoriques.

Alors que chez ces sujets, les taux de cholestérol et de phospholipides sériques augmentent de façon significative par rapport à la normale, nous constatons que la valeur du rapport phospholipides / cholestérol ne diffère pas de celle des sujets normaux. C'est donc que les deux éléments de ce rapport augmentent de façon analogue.

Cardiaques.

Nous n'avons trouvé, dans nos calculs, aucune différence significative entre les valeurs de ce rapport chez les sujets athéromateux et chez les sujets normaux. Nous avons exposé (voir pages 25 et 34) les raisons qui ont amené AHRENS et KUNKEL à introduire, en clinique, ce rapport mathématique, et toute l'importance qu'ils lui accordent.

Divers auteurs (63-65-160-168-212) ont pu même démontrer que ce rapport était significativement différent de celui des sujets normaux. Par contre, ces dernières années, d'autres auteurs (79-80-87), effectuant des recherches analytiques et statistiques analogues, n'ont pas trouvé cette différence significative.

Nos résultats rejoignant ceux de ces derniers auteurs, nous pensons pouvoir douter de l'intérêt que peut présenter ce rapport en cardiologie clinique, puisque chez les cardiaques non athéromateux, également, il ne diffère pas significativement de celui rencontré chez les sujets normaux.

Hépatiques.

Nous trouvons, avec le groupe des hépatiques non cirrhotiques, le seul groupe de sujets différant de façon significative de celui des sujets normaux. La différence, déjà nette entre les phospholipémies, se trouve accrue par la faible amplitude de variation de la cholestérolémie. Par conséquent ce rapport phospholipides / cholestérol doit, au cours des affections hépatiques légères, pouvoir donner un renseignement non négligeable pour aider au diagnostic.

Par contre, chez les cirrhotiques, l'atteinte hépatique marquée se répercute de façon analogue sur cholestérolémie et phospholipémie, donnant des valeurs du rapport phospholipides / cholestérol non significativement différentes de celles des sujets normaux.

Cette comparaison de groupes de sujets deux à deux, effectuée statistiquement, donne, comme nous l'avons dit, plus de rigueur aux différences constatées entre les valeurs moyennes. Cependant, les résultats du calcul statistique ne sont pas applicables à chaque sujet. On peut dire que les sujets athéromateux, par exemple, diffèrent des sujets normaux par leurs taux de cholestérol ou de phospholipides sériques, mais non que tel malade, en raison des valeurs de cholestérolémie ou de phospholipémie qu'il présente, doit être rangé dans le groupe des athéromateux, ou non. Car l'étude statistique ne vaut que pour des moyennes, et non pour des valeurs individuelles.

Malgré cette restriction, l'étude statistique des résultats en fonction de l'état pathologique nous a permis de recueillir un certain nombre de faits intéressants. Plus particulièrement, nous avons souligné :

- chez les sujets athéromateux, le caractère non significatif du rapport phospholipides / cholestérol.

- dans les cas de petite insuffisance hépatique, assez difficiles à déceler de façon nette, nous avons rejeté l'importance que l'on peut attribuer à la cholestérolémie, mais fait ressortir qu'il serait plus intéressant d'envisager un dosage des phospholipides sériques, ou mieux, une évaluation du rapport phospholipides / cholestérol.

D.- ETUDE DE L'INFLUENCE
DU SEXE & DE L'AGE

L'étude bibliographique a montré que beaucoup d'auteurs ont cherché à voir si le sexe et l'âge avaient un retentissement systématique sur les constituants lipidiques du sérum à l'état normal et pathologique.

Nous avons déjà fait quelques remarques à ce sujet en comparant les résultats trouvés par ces auteurs avec les nôtres. Mais seule une analyse statistique de ces résultats permettra d'en tirer des conclusions valables. Aussi avons-nous recherché si le sexe d'abord, l'âge ensuite, ont une influence sur les valeurs de la cholestérolémie, de la phospholipémie et du rapport phospholipides / cholestérol, et avons envisagé, successivement, les moyennes arithmétiques, l'analyse de la variance et la comparaison des sous-groupes deux à deux.

I.- INFLUENCE DU SEXE

=====

ETUDE DES MOYENNES ARITHMETIQUES.

En étudiant les moyennes arithmétiques réunies dans le tableau suivant, nous pouvons déjà constater que les différences sont peu élevées, laissant donc présumer qu'elles ne présentent pas de caractère significatif.

CHOLESTEROL

	Norm.	Plét.	Athér.	C.n;At	Cirr.	H.n.C.
Hommes	1,97	2,22	2,16	1,92	1,75	1,91
Femmes	2,02	2,24	2,18	1,75	1,71	2,13

PHOSPHOLIPIDES

Hommes	1,85	2,13	2,12	1,64	1,71	2,07
Femmes	1,87	2,39	1,84	1,71	1,52	2,15

RAPPORT P/C

Hommes	0,94	0,96	0,99	0,85	0,98	1,08
Femmes	0,92	1,09	0,84	0,98	0,89	0,99

Cholestérol.

Les différences de taux sont de quelques centigrammes par litre, sauf toutefois pour les hépatiques non cirrhotiques, et les cardiaques non athéromateux, où les différences des moyennes sont respectivement de : 0,22 et 0,17 g. %/oo .

Phospholipides.

La dispersion relativement grande des valeurs individuelles ayant été déjà soulignée lors de l'étude des distributions de fréquences, seule une différence importante entre les taux moyens sera à considérer.

Chez les sujets normaux, la différence n'étant que de 0,02 g. %/oo, nous pouvons raisonnablement conclure que les taux chez les hommes (m = 1,85) et chez les femmes (m = 1,87), sont très sensiblement les mêmes.

Par contre, ce serait trop se hasarder que d'affirmer, sur la seule constatation d'une différence de 0,19 à 0,28 g. ‰, que chez les cirrhotiques et les athéromateux, les taux des femmes sont inférieurs à ceux des hommes, et que chez les pléthoriques, c'est le fait inverse qui se produit. Seul le calcul statistique nous permettra de conclure de façon valable.

Rapport P/C

Pour les raisons exposées ci-dessus, là aussi, seul le calcul statistique permettra de répondre aux questions posées.

ANALYSE DE LA VARIANCE.

Nous avons appliqué la méthode d'analyse de la variance exposée page 71, permettant l'étude simultanée de l'influence des différents états pathologiques et du sexe, pour voir si ce dernier facteur, en particulier, avait une influence significative sur les taux des constituants lipidiques du sérum.

L'exposé des calculs, et la signification des rapports des variances ayant été donnés page 75, nous avons groupé, dans le tableau suivant, les résultats obtenus.

	RAPPORT des VARIANCES	
	W_A / W_r	W_B / W_r
Cholestérol	14,55	0,256
Phospholipides	11,54	0,33
Rapport P/C	8,56	2,09
Nombres de la Table de SNEDECOR		
Seuil 0,05	2,21	3,84
Seuil 0,01	3,02	6,64

Par ces calculs, nous retrouvons, et complétons, tout d'abord, les résultats de l'analyse de la variance précédente, puisque tous les rapports W_A / W_r , qui sont hautement significatifs, correspondent aux facteurs pathologiques.

Par contre, aucun des rapports W_B / W_r n'est supérieur aux nombres de la Table de SNEDECOR. Aussi faut-il conclure que, dans l'ensemble, le sexe n'apporte aucune différence significative aux taux de cholestérol, de phospholipides et au rapport phospholipides / cholestérol.

Toutefois, pour écarter le risque que ce résultat négatif ne soit du à des compensations fortuites, nous avons, dans chaque groupe, comparé statistiquement les moyennes arithmétiques des valeurs des hommes à celles des femmes, en bornant notre étude aux sous-groupes présentant des écarts nets entre leurs 2 moyennes.

COMPARAISON DES SOUS-GROUPES DEUX A DEUX.

La méthode utilisée a été celle de la comparaison des moyennes arithmétiques, exposée page 60.

Rappelons que l'on calcule, à partir des écarts entre chaque valeur et la moyenne arithmétique, un écart-type "estimé". On passe ensuite au paramètre t , déduit de cet écart-type, et on lit sur une table des seuils de signification de t , la valeur T que ce t calculé doit atteindre (ou dépasser) pour être significatif, ou hautement significatif.

Voici, groupées dans le tableau suivant, les seules différences significatives que nous avons rencontrées.

	t calculé	T seuil 0,025	seuil 0,05	Valeur du test
<u>CHOLESTEROL</u> H. non Cirr.	2,29	2,02	2,89	Significatif
<u>PHOSPHOLIPIDES</u> Athéromateux	2,09	2,00	2,66	Significatif
<u>RAPPORT P/C</u> Athéromateux	2,83	2,00	2,66	Haut ^t . signif.
C. non Ath.	2,07	2,01	2,69	Significatif

Nous remarquons, tout de suite, la rareté des groupes présentant des différences significatives, ce que l'analyse de la variance avait laissé prévoir, et par suite la prudence nécessaire pour conclure uniquement d'après les valeurs des moyennes arithmétiques.

Normaux et pléthoriques.

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre hommes et femmes, tant au point de vue cholestérolémie que phospholipémie, rejoignant ainsi les conclusions statistiques de GERTLER et OPPENHEIMER (67). Donc les moyennes arithmétiques légèrement plus fortes rencontrées chez les femmes ne permettent pas de conclusion.

Athéromateux.

Cliniquement, on a constaté, depuis très longtemps, la moindre fréquence de l'athéromatose chez les femmes. Dans notre groupe, nous remarquons la présence de 16 femmes, alors qu'il y a 48 hommes. Nous tenons à préciser qu'aucun élément intentionnel n'a orienté notre choix des sujets, si bien que cette proportion nettement plus faible de femmes ne peut être que le reflet de la réalité, tout au moins dans le milieu hospitalier qui fut le nôtre.

De plus, la différence significative décelée dans les taux de phospholipides ($m = 1,84$ pour les femmes, et $2,12 \text{ g. } \text{‰}$ pour les hommes) semble montrer que les femmes ne réagissent pas de la même façon que les hommes à la maladie athéromateuse, puisque seules elles ont une valeur du rapport phospholipides / cholestérol significativement basse.

Hépatiques non cirrhotiques.

Soulignons la différence significative trouvée dans les cholestérolémies des hommes ($m = 1,91 \text{ g. } \text{‰}$) et des femmes ($m = 2,13 \text{ g. } \text{‰}$), différence qui montrerait la plus grande sensibilité de la femme aux affections hépatiques mineures.

Quant aux deux autres groupes cirrhotiques et cardiaques non athéromateux, aucune différence significative n'a pu être relevée entre les valeurs trouvées chez les hommes et celles trouvées chez les femmes.

En conclusion de cette étude de l'influence du sexe sur la cholestérolémie, la phospholipémie et sur les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol, nous pouvons dire que, d'une manière générale, il n'y a guère de différence entre les taux rencontrés chez les hommes et ceux rencontrés chez les femmes.

Les quelques exceptions que l'on peut trouver, comme par exemple chez les athéromateux, ne sont que la confirmation de constatations devenues classiques.

II.- INFLUENCE DE L'AGE

=====

Pour une étude vraiment complète de la question, il eut été nécessaire de constituer, dans le cadre de chaque groupe, des sous-groupes différant entre eux d'une décade, au plus. Mais comme il aurait fallu un minimum de 20 à 30 sujets par décade, pour pouvoir conclure valablement. Ce travail aurait dépassé nos possibilités matérielles.

Le nombre des sujets étudiés ne nous a permis de faire que deux sous-groupes : un pour les sujets âgés de moins de 45 ans, et un autre pour ceux de plus de 45 ans. L'âge de 45 ans a été choisi en considération du fait que c'est à ce moment que s'amorce le tournant physiologique de la vieillesse.

ETUDE DES MOYENNES ARITHMETIQUES.

Comme lors de l'étude de l'influence du sexe, nous pouvons immédiatement remarquer, à la lecture du tableau suivant, que les différences sont minimes entre les deux sous-groupes de sujets.

CHOLESTEROL

	Norm.	Plét.	Athér.	C.n.At.	Cirr.	H.n.C.
Moins de 45 ans	1,94	2,26	2,20	1,98	1,79	1,98
Plus de 45 ans	2,13	2,21	2,16	1,82	1,72	2,03

PHOSPHOLIPIDES

Moins de 45 ans	1,82	2,56	2,19	1,72	1,76	1,99
Plus de 45 ans	1,98	2,08	2,02	1,61	1,62	2,17

RAPPORT P/C

Moins de 45 ans	0,94	1,15	1,02	0,86	0,98	1,01
Plus de 45 ans	0,93	0,95	0,94	0,89	0,95	1,07

Cholestérol.

Les différences que l'on peut relever dans les groupes de malades sont de l'ordre de 4 à 7 centigrammes par litre, donc très faibles puisque ne représentant que 2 à 3% de la cholestérolémie totale.

C'est ainsi que le groupe des athéromateux, qui serait le plus intéressant à étudier, ne montre pas de différence suivant que les sujets ont plus ou moins de 45 ans.

Seul le groupe des sujets normaux laisse apparaître une différence nette (0,19 g. ‰), dont nous vérifierons le caractère significatif par le calcul statistique.

Phospholipides.

Comme nous l'avons déjà dit, (page 122), nous ne retiendrons que des écarts assez nets entre les valeurs moyennes de phospholipémie, pour souligner une différence.

C'est ainsi que la seule que l'on puisse mettre en évidence est celle rencontrée chez les pléthoriques, puisque les sujets de moins de 45 ans ont une phospholipémie moyenne de 2,56 g. ‰, soit 0,48 g. ‰ de plus que leurs aînés.

Rapport phospholipides / cholestérol.

Pour le rapport phospholipides / cholestérol, nous pouvons nous attendre à voir réapparaître les groupes signalés lors de l'étude de la cholestérolémie et de la phospholipémie.

Si cela se vérifie pour les pléthoriques, il ne semble pas qu'il en soit de même pour les normaux. En effet, la faible augmentation que subit la phospholipémie, avec l'âge, suit celle de la cholestérolémie, et par conséquent maintient les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol à un niveau constant : 0,94 pour les sujets de moins de 45 ans, et 0,93 pour ceux de plus de 45 ans.

D'autre part, remarquons, une fois encore, que le rapport phospholipides / cholestérol, chez les athéromateux âgés de moins de 45 ans, est supérieur à l'unité, confirmant les conclusions que nous avons tirées page 117.

ANALYSE DE LA VARIANCE.

Nous avons appliqué une méthode de l'analyse de la variance identique à celle utilisée pour évaluer l'influence du sexe (voir page 71). Nous avons groupé les résultats dans le tableau ci-dessous :

	RAPPORT W_A / W_r	des VARIANCES W_B / W_r
Cholestérol	14,28	0,77
Phospholipides	11,27	0,09
Rapport P/C	6,16	0,18
Nombres de la Table de SNEDECOR		
Seuil 0,05	2,21	3,84
Seuil 0,01	3,02	6,64

Nous retrouvons, évidemment, la différence hautement significative entre W_A et W_r , tandis que le rapport W_B / W_r est faible, c'est-à-dire que l'âge n'intervient pas systématiquement sur les grandeurs étudiées.

Pour les raisons citées lors de l'étude de l'influence du sexe (page 123), nous avons cependant entrepris une comparaison des sous-groupes deux à deux.

COMPARAISON DES SOUS-GROUPES DEUX A DEUX.

Cette étude des sous-groupes confirme bien le point de vue précédent, puisque les seules différences significatives l'ont été dans les groupes suivants :

	t calculé	T seuil 0,025	seuil 0,05	Valeur du test
<u>CHOLESTEROL</u> normaux	2,82	2,00	2,66	Haut [†] signif.
<u>PHOSPHOLIPIDES</u> léthoriques	2,48	2,05	2,77	Significatif
<u>RAPPORT P/C</u> léthoriques	2,19	2,05	2,77	Significatif

Normaux.

Nous avons déjà remarqué, par l'étude des moyennes arithmétiques, que la cholestérolémie des sujets âgés de plus de 45 ans ($m = 2,13$) est plus élevée que celle des sujets plus jeunes ($m = 1,94$). Il semble donc bien que la cholestérolémie augmente avec l'âge, comme de nombreux auteurs l'ont déjà signalé (64-67-115-118-119-212-215).

Pléthoriques.

La comparaison statistique que nous venons de faire confirme également la différence constatée, chez les pléthoriques, entre les taux de phospholipides, comme entre les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol.

Dans notre étude envisageant l'influence que peut avoir l'âge sur les taux de cholestérol, de phospholipides, et sur les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol, nous n'avons relevé d'effets nets que dans deux groupes, celui des sujets normaux et celui des pléthoriques. Ces derniers étant, en quelque sorte à la limite de la pathologie, nous pouvons conclure que la maladie perturbe les taux de façon bien plus intense que l'âge, puisque les différences hautement significatives observées chez les sujets normaux ne se retrouvent dans aucun des autres groupes de malades.

E.- ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS

EN FONCTION DE L'ETAT NUTRITIONNEL

Nous avons laissé de côté, au cours de tous nos calculs statistiques, les taux de lipémie, comme nous l'avions expliqué page 108. En effet, en étudiant les histogrammes représentatifs des lipides totaux sériques, et en effectuant l'anamorphose galtonienne des distributions de fréquences de certains groupes, nous avons constaté que les courbes réelles ne pouvaient être considérées comme une représentation valable des résultats. Ainsi, à partir des valeurs de lipémie des sujets athéromateux, nous avons obtenu le graphique représenté page 131. Nous constatons que la courbe joignant les points s'écarte effectivement de la droite de HENRY.

Notre première pensée a été de subdiviser ce groupe des athéromateux en tenant compte du sexe, puis de l'âge. Mais ces sous-groupes n'apparaissent pas plus homogènes, les histogrammes n'ayant pas l'allure de courbes de Gauss.

Nous avons alors été amené à envisager ce groupe sous un angle différent. Constituons trois sous-groupes suivant que les sujets athéromateux reçoivent une ration alimentaire excédentaire, normale ou au contraire, trop peu abondante. Nous constatons alors, en effectuant l'anamorphose galtonienne des nouvelles distributions de fréquences, ainsi constituées, que les sous-groupes sont homogènes. C'est ainsi que nous avons représenté, page 132, le graphique correspondant à l'anamorphose galtonienne de la distribution de fréquences du sous-groupe constitué par les sujets athéromateux se nourrissant normalement.

En conséquence, nous avons pensé étudier l'influence que peut avoir l'état nutritionnel des sujets sur les taux de lipides, de cholestérol, de phospholipides et sur les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol, en ne tenant absolument aucun compte de l'état de santé de ces sujets.

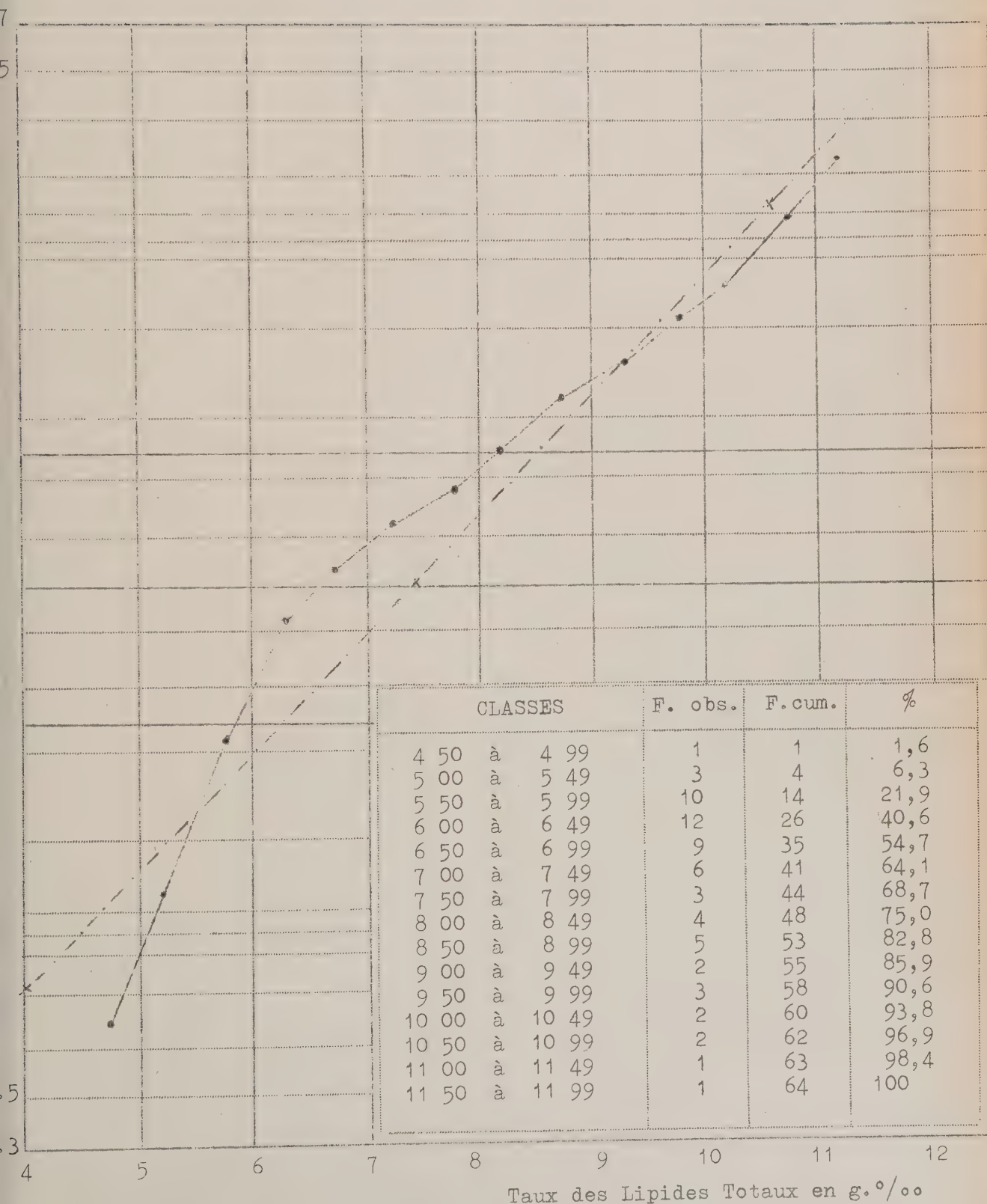
Une enquête (1) a donc dû être entreprise auprès de chaque sujet, et surtout auprès de son entourage, afin de déterminer, de façon aussi précise que possible, la ration alimentaire habituellement reçue. Nous avons préféré envisager l'état nutritionnel des sujets, plutôt que d'imposer des régimes, méthode qui se heurte à de nombreuses difficultés (nombre des sujets, goûts particuliers, confection des régimes, ...) et qui ne peut apporter de modifications des variables sanguines étudiées, qu'à très longue échéance, c'est-à-dire lorsque le régime est devenu un véritable "état nutritionnel".

En possession de tous les renseignements nécessaires, nous avons constitué 3 groupes de sujets.

(1) Nous tenons à souligner les difficultés d'une telle enquête, menée avec le maximum de garanties et d'objectivité par MM. les Drs. MATHIEU, COLLESON et PERNOT, auxquels nous tenons à renouveler l'expression de notre plus vive gratitude.

ARTERIELS

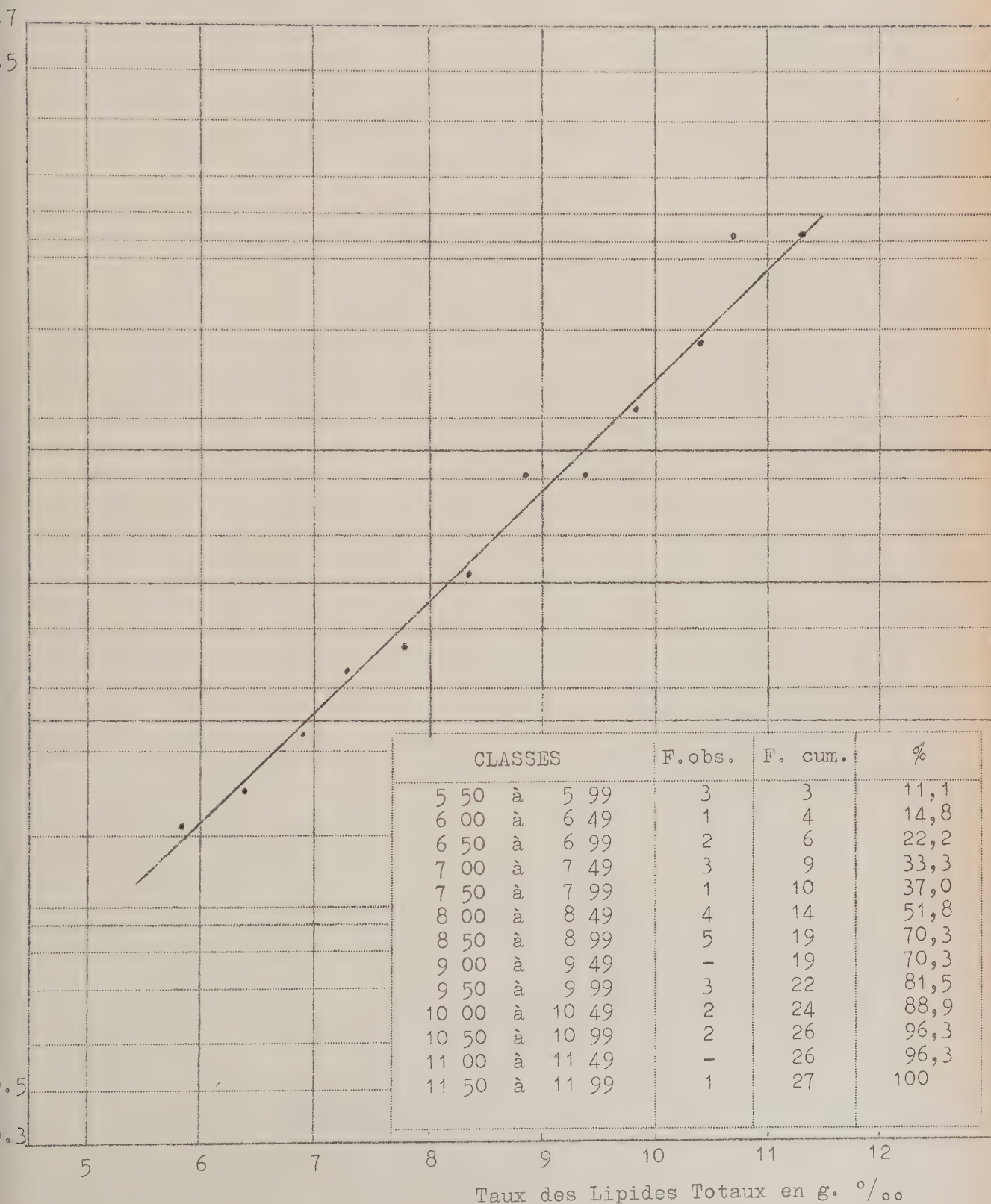
Lipides Totaux



ARTERIELS

(Groupe II)

Lipides Totaux



Dans un premier groupe, ont été rangés les sujets recevant une alimentation riche, en particulier en protides et en lipides. Il s'agit ici de "gros mangeurs", la classe sociale n'ayant qu'un rôle effacé. Les habitudes alimentaires sont souvent franchement défectueuses, marquées par des excès qui s'étendent souvent aux boissons alcoolisées. On pourra être étonné de l'importance numérique de ce groupe (102 cas) ; elle correspond à une notion connue des statisticiens : le caractère trop souvent excédentaire de la ration alimentaire du "français moyen".

Le groupe II est constitué de sujets ayant une alimentation paraissant normale et rationnelle, sans excès ni restrictions notables : 112 sujets.

Enfin, dans un groupe III se rencontrent des sujets franchement sous-alimentés, soit par suite d'anorexie, soit surtout pour des raisons sociales. On trouve ici beaucoup de malades hospitalisés ; parmi eux, un nombre important ont des habitudes oncoliques plus ou moins marquées. La plupart ne consomment que très peu de viande et de produits laitiers, par préjugé ou pour des raisons pécuniaires : 82 sujets.

Nous tenons à signaler que, pour présenter le maximum d'objectivité, la répartition des sujets, dans les nouveaux groupes I, II et III, a été faite uniquement d'après les fiches de renseignements, sans tenir compte des résultats numériques des analyses.

Cette répartition est représentée dans le tableau suivant.

	Norm.	Plét.	Athér.	C.n.At.	Cirr.	H.n.C.	Div.
Groupe I	9	29	27	5	4	20	8
Groupe II	49	-	24	11	3	16	9
Groupe III	5	-	6	17	31	9	14
Non classés	-	-	7	12	1	3	5

Les "non classés" correspondent aux sujets qui n'ont pu être interrogés de façon suffisamment précise.

Nous remarquons que, dans tous les anciens groupes, athéromateux, cardiaques non athéromateux, cirrhotiques, hépatiques non cirrhotiques et normaux, il y a des sujets appartenant aux groupes nutritionnels I, II et III, ce qui montre bien qu'il ne sera absolument plus question d'état normal ou pathologique des sujets dans la nouvelle série de calculs statistiques entreprise.

Nous allons étudier successivement les histogrammes et les distributions de fréquences, puis envisager une analyse de la variance pour établir la diversité de ces 3 nouveaux groupes de sujets.

I.- HISTOGRAMMES

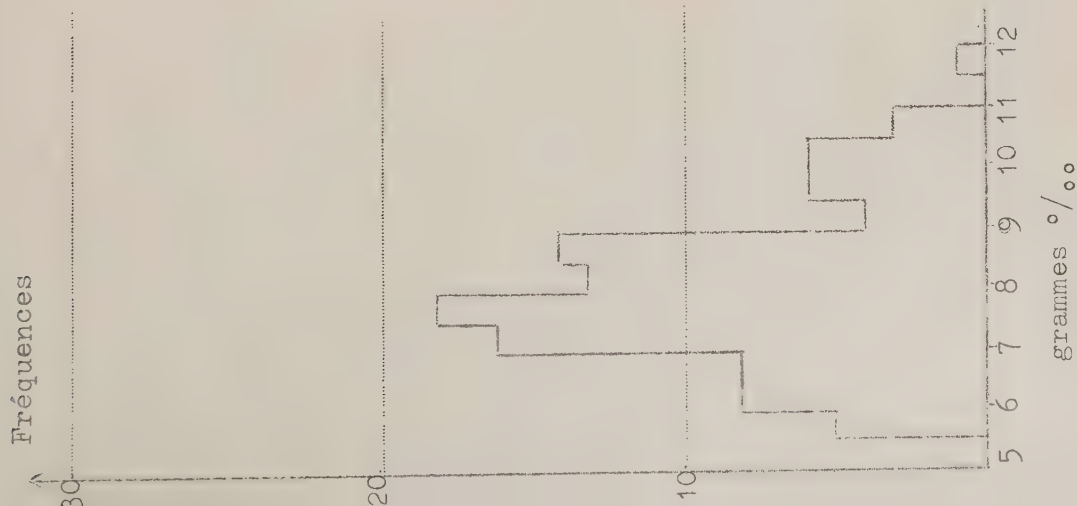
=====

Comme nous l'avons fait dans le premier chapitre de notre étude statistique (page 97), nous avons groupé tous les résultats par classes, afin d'établir des distributions de fréquences. Puis nous avons tracé les histogrammes représentatifs, que l'on trouvera aux pages suivantes.

G R O U P E I

=====

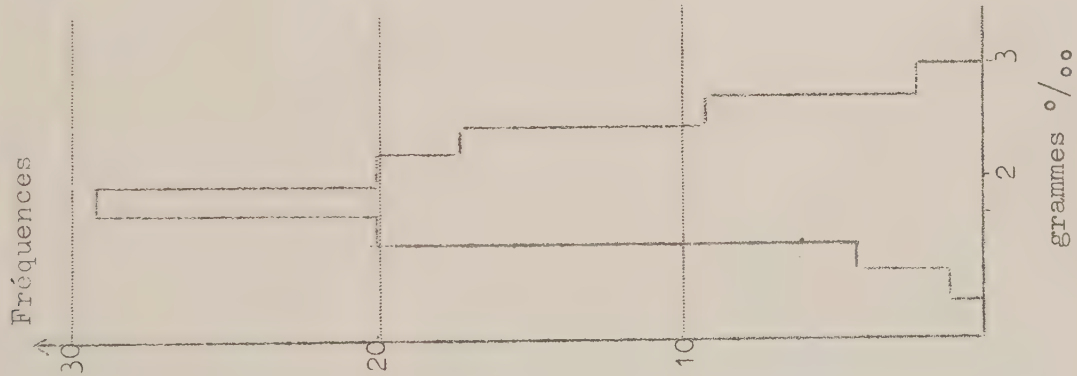
Fréquences



grammes $\text{g}/100$

LIPIDES

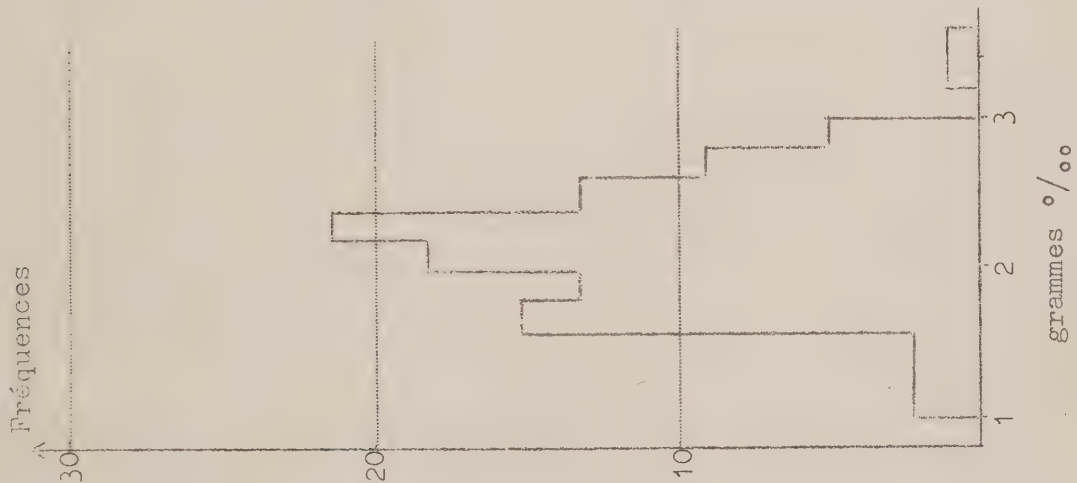
Fréquences



grammes $\text{g}/100$

CHOLESTEROL

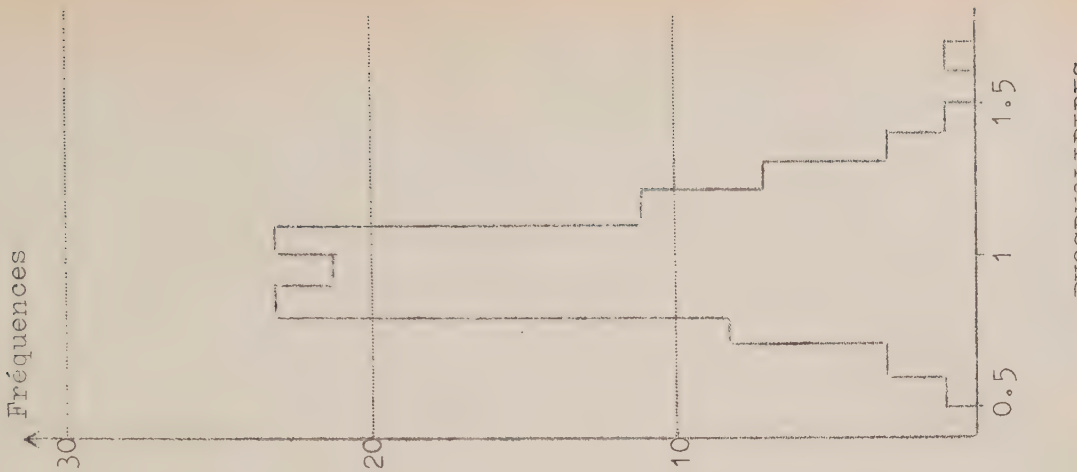
Fréquences



grammes $\text{g}/100$

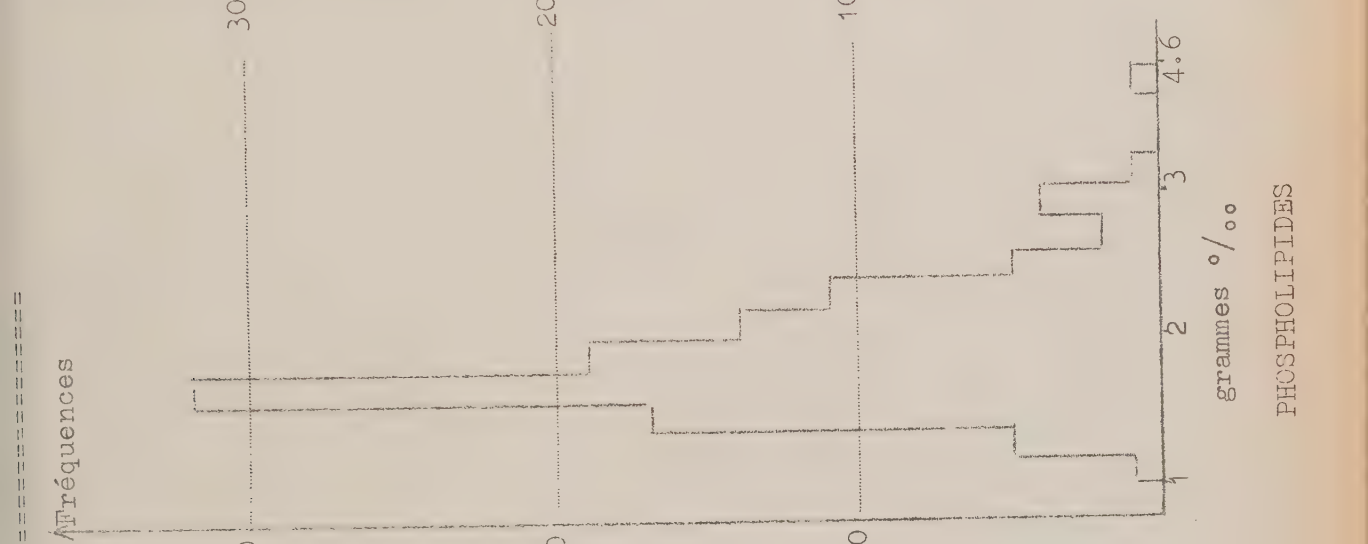
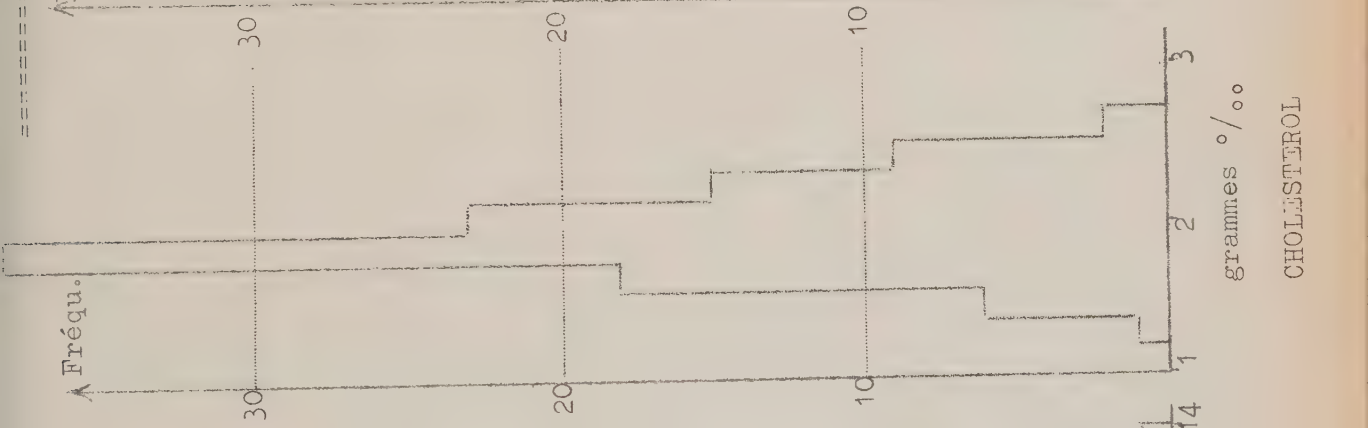
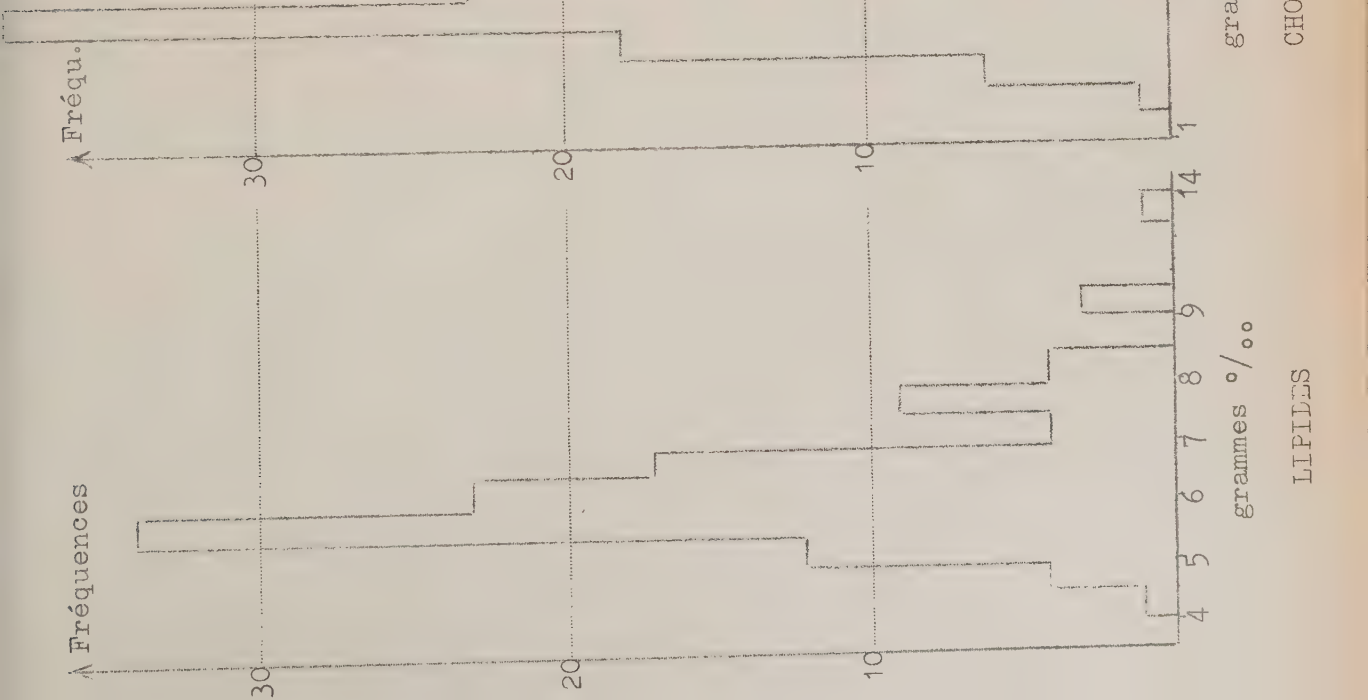
PHOSPHOLIPIDES

Fréquences

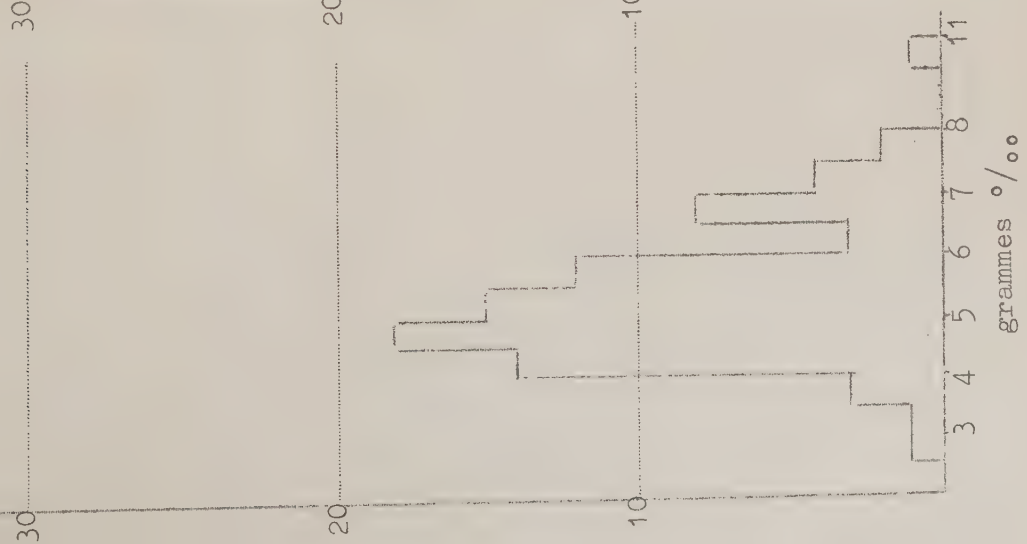


RAPPORT

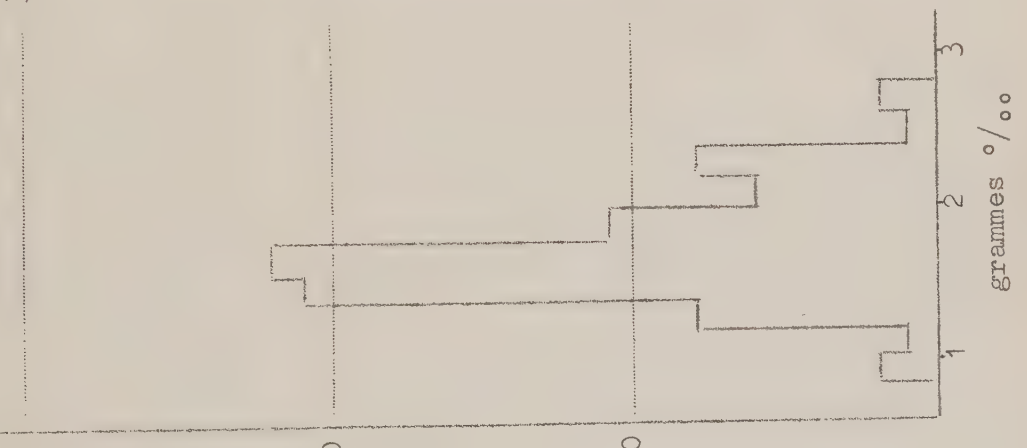
PHOSPHOLIPIDES
CHOLESTEROL



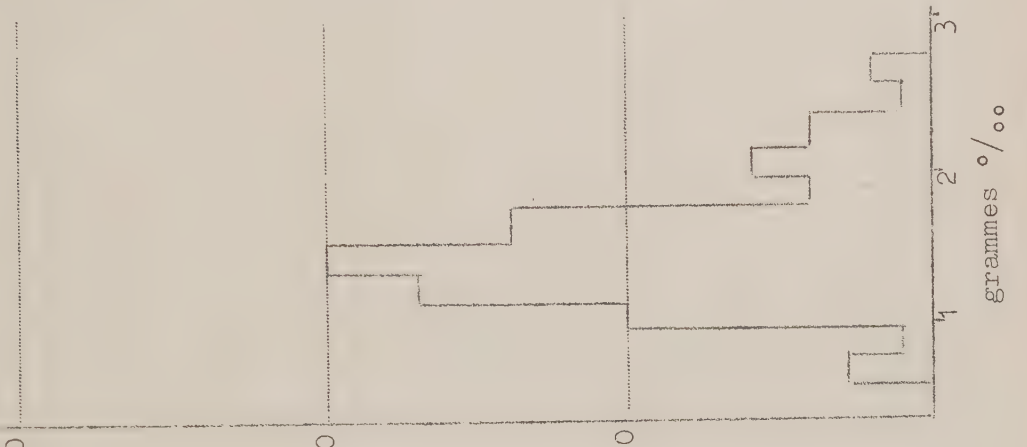
↑ Fréquences



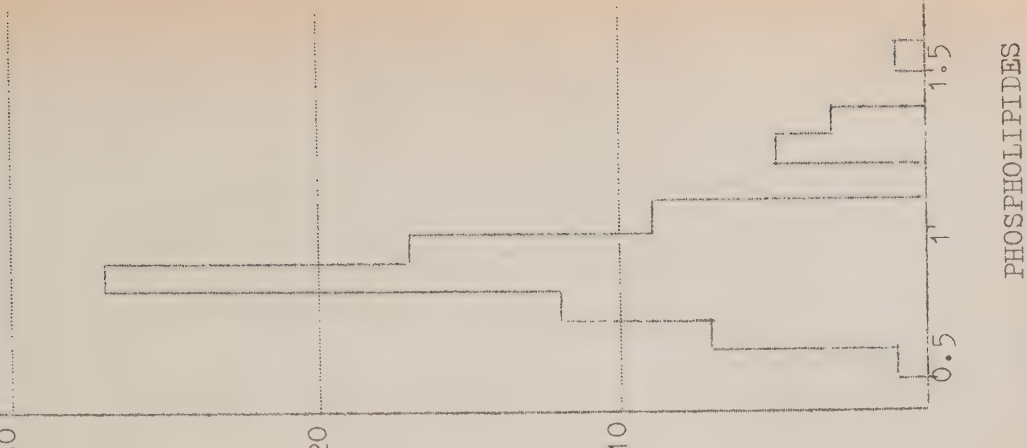
↑ Fréquences



↑ Fréquences



↑ Fréquences



II.- MOYENNES ARITHMETIQUES

=====

Avant d'étudier les histogrammes précédemment établis, nous avons calculé les diverses moyennes arithmétiques afin d'avoir une première idée de la diversité de ces trois groupes. On trouvera, dans le tableau ci-dessous, tous ces taux moyens.

	Groupe I	Groupe II	Groupe III
Lipides totaux	8,00	6,34	5,30
Cholestérol	2,22	1,99	1,73
Phospholipides	2,17	1,92	1,55
Rapport Phospho./chol.	0,98	0,97	0,90

La simple lecture de ce tableau met en évidence la régression régulière des moyennes, lorsque l'on passe du groupe I au groupe II, puis au groupe III. Si l'on prend les taux du groupe II, comme termes de comparaison, on constate que les sujets recevant une ration alimentaire excédentaire présentent des valeurs moyennes chaque fois plus fortes, alors que c'est l'inverse lorsque l'on considère le groupe des sujets sous-alimentés.

III.- PARAMETRES DES DISTRIBUTIONS DE FREQUENCES

=====

Avant de calculer les paramètres des distributions de fréquences, il nous faut rechercher si celles-ci sont normales. Les histogrammes ont tous l'aspect de courbes "en cloche" régulières, mais nous avons tout de même appliqué la méthode de l'anamorphose galtonienne, pour vérifier l'homogénéité de ces nouveaux groupements. On trouvera, page 140, le tracé obtenu pour les taux de lipides totaux du groupe I. En appliquant cette méthode aux taux de lipides, de cholestérol, de phospholipides et aux valeurs du rapport phospholipides / cholestérol sériques de tous les groupes, nous avons trouvé, chaque fois, un alignement correct des points sur les graphiques, prouvant donc que les distributions sont normales, et les groupements homogènes.

Nous avons alors calculé les variances, les écarts-types et les coefficients de variation, dans le cadre de chaque groupe. On trouvera réunis dans le tableau de la page 141, tous ces résultats, auxquels nous avons joint les moyennes arithmétiques, pour faciliter les comparaisons. Nous avons, par ailleurs, déjà souligné l'intérêt que présentent ces données numériques (voir page 109).

LIPIDES TOTAUX.

En comparant entre eux les trois coefficients de variation établis, nous constatons que les valeurs les mieux groupées, autour de la moyenne arithmétique, se trouvent chez les sujets du groupe I (coef. de var. = 16,4 %), alors qu'il y a une nette dispersion de ces valeurs chez les sujets du groupe III (coef. de var. = 23,3 %).

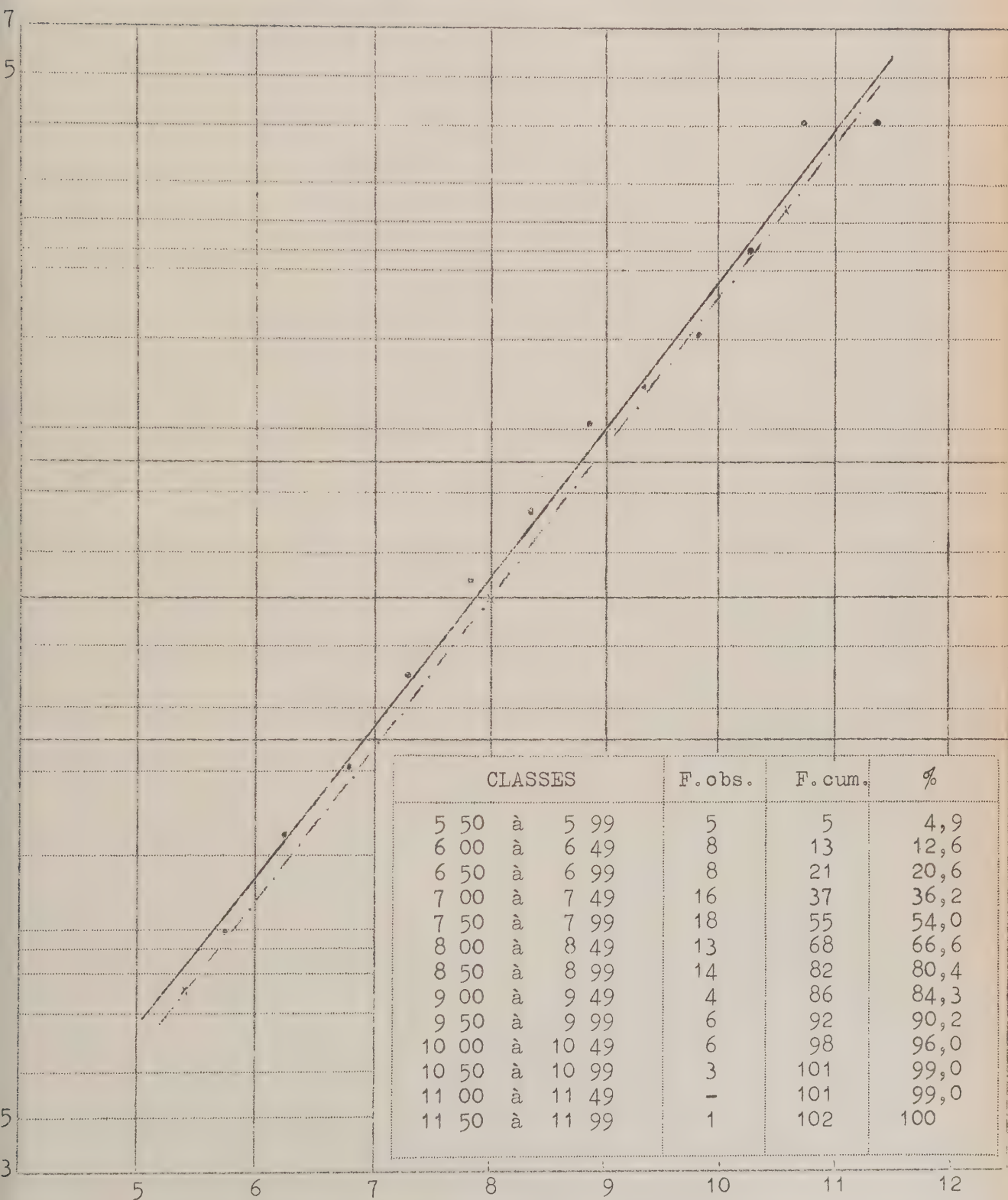
Il semble donc qu'un régime alimentaire excédentaire élève à peu près régulièrement les taux de lipides de tous les sujets, puisque les valeurs observées restent assez bien groupées autour d'un chiffre moyen de 8,00 g. %/oo. Chez les sujets sous-alimentés, au contraire, on trouve des valeurs de lipémie assez dissemblables, dues certainement à l'aptitude particulière de chaque individu à réagir contre cet état nutritionnel déficitaire.

CHOLESTEROL.

Nous pouvons faire, pour la cholestérolémie, les mêmes constatations que ci-dessus, et rejoindre, par là, les résultats de nombreux expérimentateurs, résultats rapportés dans notre première partie (voir page 22).

G R O U P E I

Lipides Totaux



Taux des Lipides Totaux en g. %/oo

LIPIDES TOTAUX

	Groupe I	Groupe II	Groupe III
Moyennes arithmétiques	8,00	6,34	5,30
Variances	1,73	1,41	1,53
Ecart-types	1,31	1,19	1,24
Coeff. de variation	16,4 %	18,8 %	23,3 %

CHOLESTEROL

Moyennes arithmétiques	2,22	1,99	1,73
Variances	0,08	0,08	0,13
Ecart-types	0,28	0,28	0,36
Coeff. de variation	12,6 %	14,1 %	20,5 %

PHOSPHOLIPIDES

Moyennes arithmétiques	2,17	1,92	1,55
Variances	0,18	0,21	0,16
Ecart-types	0,42	0,46	0,40
Coeff. de variation	19,6 %	24,0 %	25,9 %

RAPPORT P/C

Moyennes arithmétiques	0,98	0,97	0,90
Variances	0,03	0,03	0,03
Ecart-types	0,17	0,18	0,18
Coeff. de variation	17,9 %	18,9 %	20,2 %

La cholestérolémie, chez des sujets se nourrissant normalement, oscille autour de 2,00 g. ‰. L'écart-type trouvé (0,28) nous montre que les 2/3 des sujets sont groupés entre 1,71 et 2,27 g. ‰. Dès que le régime habituel augmente, ces taux de cholestérol augmentent également pour atteindre une valeur moyenne de 2,22 g. ‰. Cette fois, les 2/3 des sujets sont groupés entre 1,94 et 2,50 g. ‰. Si l'on compare, maintenant, les deux coefficients de variation, on voit qu'ils sont assez semblables (12,6 % et 14,1 %). Tout semble donc se passer comme si, sous l'effet d'un régime excédentaire, les taux de cholestérolémie augmentent en moyenne de 0,20 à 0,25 g. ‰.

Pour le groupe III, la dispersion plus grande des valeurs autour de la moyenne ($m = 1,73$ g. ‰) est, là aussi, l'indice de réactions différentes des sujets qui le composent à un régime pauvre en protides et en lipides.

PHOSPHOLIPIDES.

Pour la phospholipémie, nous ne pouvons que faire les mêmes remarques que celles qui viennent d'être exposées sur la cholestérolémie.

RAPPORT PHOSPHOLIPIDES/CHOLESTEROL.

L'augmentation de la cholestérolémie et de la phospholipémie chez les sujets du groupe I, par rapport aux taux présentés par les sujets du groupe II, paraît être assez analogues, puisque les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol, dans ces deux groupes, sont semblables (0,98 et 0,97).

Il n'en est pas de même chez les sujets du groupe III. La diminution de la phospholipémie, provoquée par la sous-alimentation, est relativement plus importante que celle de la cholestérolémie, ce qui donne une valeur moyenne, au rapport phospholipides / cholestérol, bien inférieure à celle trouvée chez les sujets alimentés normalement.

Considérons, maintenant, les histogrammes dans leur ensemble, et comparons, entre eux, ceux relatifs aux lipides totaux, au cholestérol, aux phospholipides et au rapport phospholipides / cholestérol. Nous retrouvons les constatations faites lors de l'étude statistique des résultats en fonction de l'état pathologique (voir page 111). En effet, ce sont les taux de cholestérol qui sont les mieux groupés autour de leurs valeurs moyennes, puisque le coefficient de variation moyen est de 15,7 %. Inversement, les taux de phospholipides sont les plus dispersés (coeff. de var. moyen = 23,1 %), alors que les valeurs de lipémie et celles du rapport phospholipides / cholestérol présentent des coefficients de variation moyens intermédiaires (19,5 % et 19,0 %).

IV.- ANALYSE DE LA VARIANCE

=====

Bien que la seule comparaison des histogrammes, puis l'étude des moyennes arithmétiques et des paramètres des distributions de fréquences, permettent de déceler une variation nettement significative des taux des constituants lipidiques du sérum, entre les 3 groupes, nous avons voulu confirmer ces faits en appliquant les méthodes statistiques d'analyse de la variance, et nous avons obtenu les résultats suivants :

	RAPPORT DES VARIANCES W_A/W_R
Lipémie	111,37
Cholestérolémie	69,10
Phospholipémie	46,56
Rapport P/C	4,90

Les nombres de la Table de SNEDECOR, pour les degrés de liberté :

$$\nu_A = 2 \quad \text{et} \quad \nu_R = 293$$

sont les suivants :

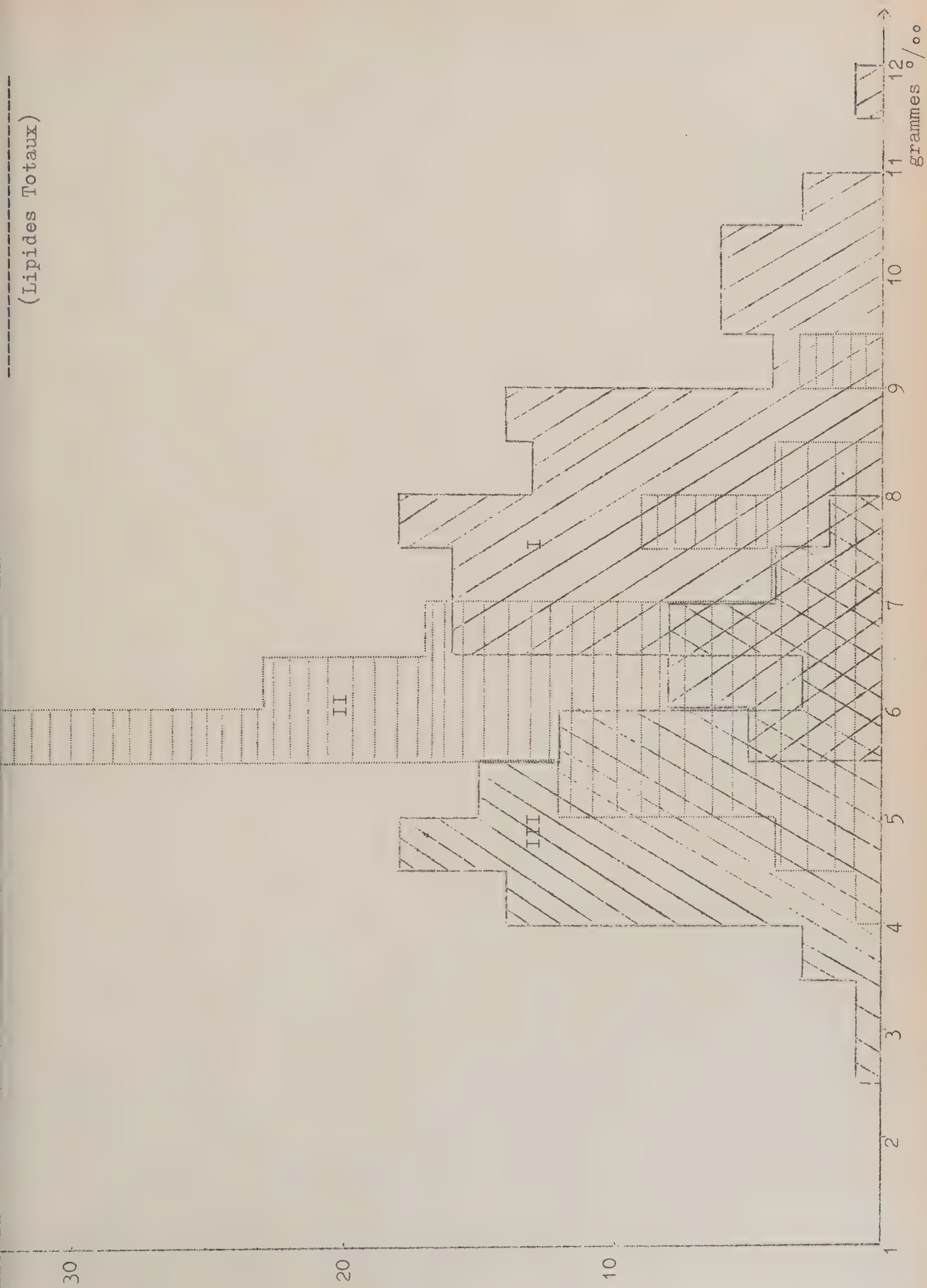
$$F = 3,00 \quad \text{pour un coefficient de sécurité de } 95 \%$$

$$F = 4,61 \quad \text{pour un coefficient de sécurité de } 99 \%$$

La diversité des trois groupes ne fait donc absolument aucun doute puisque les rapports de variances établis sont très nettement supérieurs aux valeurs données par la Table de SNEDECOR.

Nous pouvons donc affirmer que les taux de lipides totaux, de cholestérol et de phospholipides du sérum varient de façon hautement significative entre les trois groupes de sujets que nous avons constitués. D'ailleurs, si l'on superpose sur un même graphique les histogrammes représentatifs des lipémies, par exemple, cette diversité des trois groupes est frappante (voir page 145) et montre qu'il s'agit nettement de 3 populations différentes, possédant, chacune, sa propre courbe de fréquence.

(Lipides Totaux)



Quant aux rapports phospholipides / cholestérol, ils sont significativement différents entre les groupes I et III, et entre les groupes II et III. Par contre, comme la comparaison des moyennes de ces groupes deux à deux a pu nous le montrer, il n'existe pas de différence significative entre les valeurs des rapports phospholipides / cholestérol des sujets du groupe I, et celles des sujets du groupe II, ce que nous avions soupçonné en étudiant les moyennes arithmétiques et les paramètres de distributions (voir page 142)

Au cours de cette étude statistique de nos résultats en fonction de l'état nutritionnel des sujets, nous avons tout d'abord montré pour quels motifs nous avons été amenés à envisager l'influence que ce facteur peut avoir sur les taux des lipides sériques. La nouvelle répartition des sujets qui s'en est suivie, nous a permis de dégager une notion importante : le rôle prépondérant joué par le régime alimentaire habituel du sujet sur les valeurs des taux de lipides, cholestérol et phospholipides sériques. Il semble même que les valeurs de lipémie, de cholestérolémie et de phospholipémie soient affectées davantage par les habitudes alimentaires que par la maladie, en dehors évidemment des affections provoquant des hausses spectaculaires (ictères par obstruction, néphroses lipoïdiques, xanthélasma...)

F.- ETUDE DE LA CORRELATION
PHOSPHOLIPIDES-CHOLESTEROL

A plusieurs reprises, au cours de notre étude statistique des résultats en fonction de l'état pathologique, nous avons souligné les faibles variations présentées par les valeurs du rapport phospholipides / cholestérol au cours de certaines affections. Nous en avons même conclu que ce rapport ne pouvait présenter qu'un faible intérêt sur le plan clinique, sauf peut-être en hépatologie.

Nous avons alors songé à voir s'il n'existait pas une relation entre les taux de cholestérol et de phospholipides chez l'homme, ou plus exactement une "corrélation". En effet, s'il en était ainsi, nous comprendrions aisément que toute variation de l'un de ces deux constituants lipidiques du sérum, entraîne des modifications analogues de l'autre, et que, par suite, la valeur du rapport phospholipides / cholestérol ne subit pas de variations importantes.

Nous avons exposé, dans la deuxième partie, les méthodes que le calcul statistique met à notre disposition pour étudier la corrélation qui peut exister entre deux variables numériques. Ce sont ces méthodes que nous avons appliquées pour étudier la corrélation entre phospholipémie et cholestérolémie. Nous allons donc envisager successivement la construction des diagrammes de dispersion, l'étude des coefficients de corrélation, et enfin le calcul des droites de régression.

I.- DIAGRAMMES DE DISPERSION

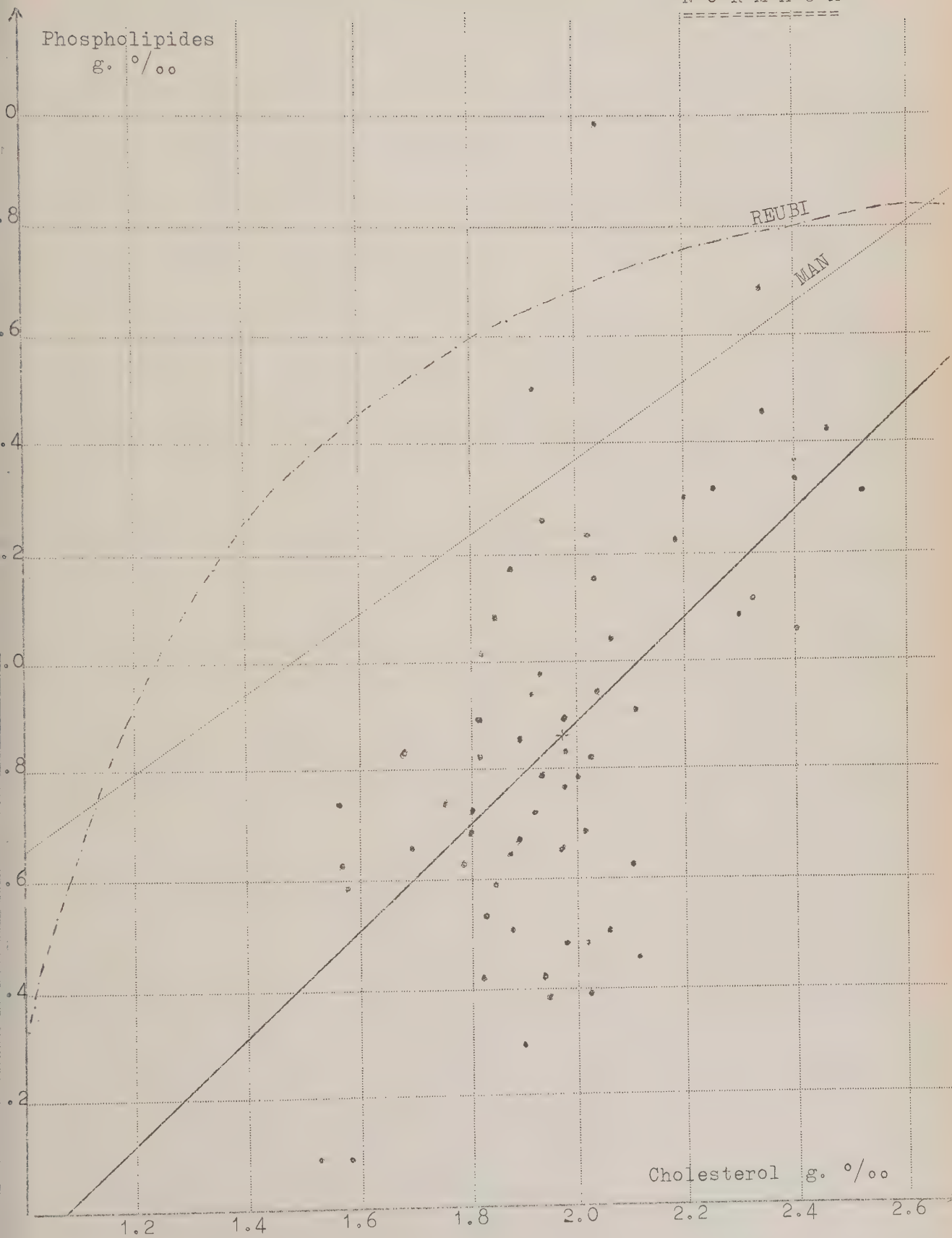
=====

Nous avons établi un diagramme de dispersion dans les groupes de sujets normaux, pléthoriques, athéromateux, cardiaques non athéromateux, cirrhotiques et hépatiques non cirrhotiques ; puis nous avons de même considéré les trois groupes nutritionnels I, II et III, et établi également un diagramme de dispersion pour chacun d'eux. Pour ne pas surcharger notre texte, nous n'avons représenté que le diagramme relatif à la corrélation phospholipémie - cholestérolémie chez les sujets normaux (voir page 149).

La simple observation des diagrammes nous montre que les points se répartissent selon une direction générale assez voisine de la bissectrice des axes de coordonnées, et que, par conséquent, une corrélation assez nette doit exister entre les deux constituants lipidiques du sérum, que nous avons envisagés.

Toutefois, seule l'étude du caractère significatif du coefficient de corrélation doit nous permettre une conclusion rigoureuse.

NORMAUX



II.- COEFFICIENTS DE CORRELATION

=====

Pour chiffrer l'importance d'une corrélation, il faut faire appel au calcul d'un coefficient, dit coefficient de corrélation. Aussi avons-nous calculé, pour tous les groupes que nous avons envisagés, les coefficients de corrélation liant phospholipémie et cholestérolémie, selon la méthode exposée dans notre deuxième partie (voir page 82). Nous rappelons que ce coefficient de corrélation pourra varier entre 0 , (et être l'indice d'une corrélation nulle,) et 1 , (indice d'une corrélation parfaite).

Nous avons ensuite étudié le caractère significatif de chacun de ces coefficients. On sait que, pour cela, on compare la valeur du coefficient de corrélation trouvé à celle des limites que peut prendre le coefficient dans une population à corrélation nulle : si le coefficient de corrélation trouvé a une valeur supérieure à ces limites, il est significatif.

Nous avons réuni, dans le tableau suivant, les différents coefficients de corrélation que nous avons calculés, ainsi que les limites explicitées ci-dessus.

	Coefficients de corrélation	Limites R_2	Caractère du Coef. de corrél.
Normaux	0,6085	0,33	Significatif
Pléthoriques	0,2401	0,47	Non significatif
Athéromateux	0,6632	0,33	Significatif
C. non Athér.	0,7416	0,38	Significatif
Cirrhotiques	0,6649	0,41	Significatif
H. non Cirr.	0,6387	0,37	Significatif
Groupe I	0,4718	0,26	Significatif
Groupe II	0,5881	0,24	Significatif
Groupe III	0,6599	0,29	Significatif

Nous pouvons constater que les coefficients de corrélation sont tous (sauf un, celui des pléthoriques) significatifs, et que, par conséquent, il existe, chez tous les sujets étudiés (sauf chez les pléthoriques) une corrélation réelle liant les taux de phospholipides et de cholestérol.

Nous pensons qu'il faut voir, dans cette corrélation, l'une des raisons des faibles variations du rapport phospholipides / cholestérol. Il devient alors évident qu'un rapport liant deux variables non indépendantes l'une de l'autre, ne peut donner de renseignements intéressants.

Quant au groupe des pléthoriques, le caractère non significatif de son coefficient de corrélation montre que, pour ce seul groupe, la corrélation entre phospholipémie et cholestérolémie n'est pas vérifiée. On ne doit pas incriminer l'état nutritionnel, comme on pourrait le penser à première vue, car la corrélation est vérifiée dans le groupe I des sujets recevant une alimentation trop souvent excédentaire. Il faudrait plutôt soupçonner un métabolisme défectueux des lipides, se répercutant sur les taux de phospholipides et de cholestérol sériques.

III.- DROITES DE REGRESSION

=====

En étudiant les diagrammes de dispersion, nous avons souligné que les points se répartissent selon une direction générale assez voisine de la bissectrice des axes de coordonnées. Il est possible d'établir, mathématiquement, l'équation d'une droite, dite droite de régression, qui donne avec exactitude la direction de cet ensemble de points. Nous avons indiqué par ailleurs (voir page 86) comment établir cette équation, et nous donnons, ci-dessous, les divers résultats que nous avons obtenus, en désignant par :

x les taux de phospholipides, en g. ‰

y les taux de cholestérol, en g. ‰

	Equations des droites de régression
Normaux	$y = 0,94411 \cdot x - 0,015$
Pléthoriques	$y = 0,39192 \cdot x + 1,2945$
Athéromateux	$y = 0,98525 \cdot x - 0,085$
C. non Athér.	$y = 0,83482 \cdot x + 0,0813$
Cirrhotiques	$y = 0,80612 \cdot x + 0,2484$
H. non cirr.	$y = 1,09799 \cdot x - 0,1038$
Groupe I	$y = 0,72 \cdot x + 0,58$
Groupe II	$y = 0,94 \cdot x + 0,04$
Groupe III	$y = 0,75 \cdot x + 0,26$

Nous avons tracé, dans les graphiques des pages 154 et 155, ces diverses droites de régression. Remarquons qu'elles sont toutes assez proches (sauf celle relative au groupe des pléthoriques) de la bissectrice de l'angle des axes de coordonnées. D'ailleurs, l'équation de la droite de régression établie pour les sujets normaux :

$$y = 0,94411 \cdot x - 0,015$$

est très proche de celle de la bissectrice :

$$y = x$$

ce qui montre bien l'importance de la corrélation liant les taux de phospholipides et de cholestérol chez ces sujets.

D'ailleurs, certains auteurs avaient déjà tenté d'établir de telles équations liant les taux de phospholipides et de cholestérol sériques chez les sujets normaux. Parmi les plus récentes, nous citerons

. celle proposée par MAN et coll. (144) :

$$P = 0,0294 \cdot C + 3,62$$

dans laquelle : P est le taux de phosphore lipidique exprimé en mg. %
et C le taux de cholestérol exprimé en mg. %

. celle de POLLAK (in 190) :

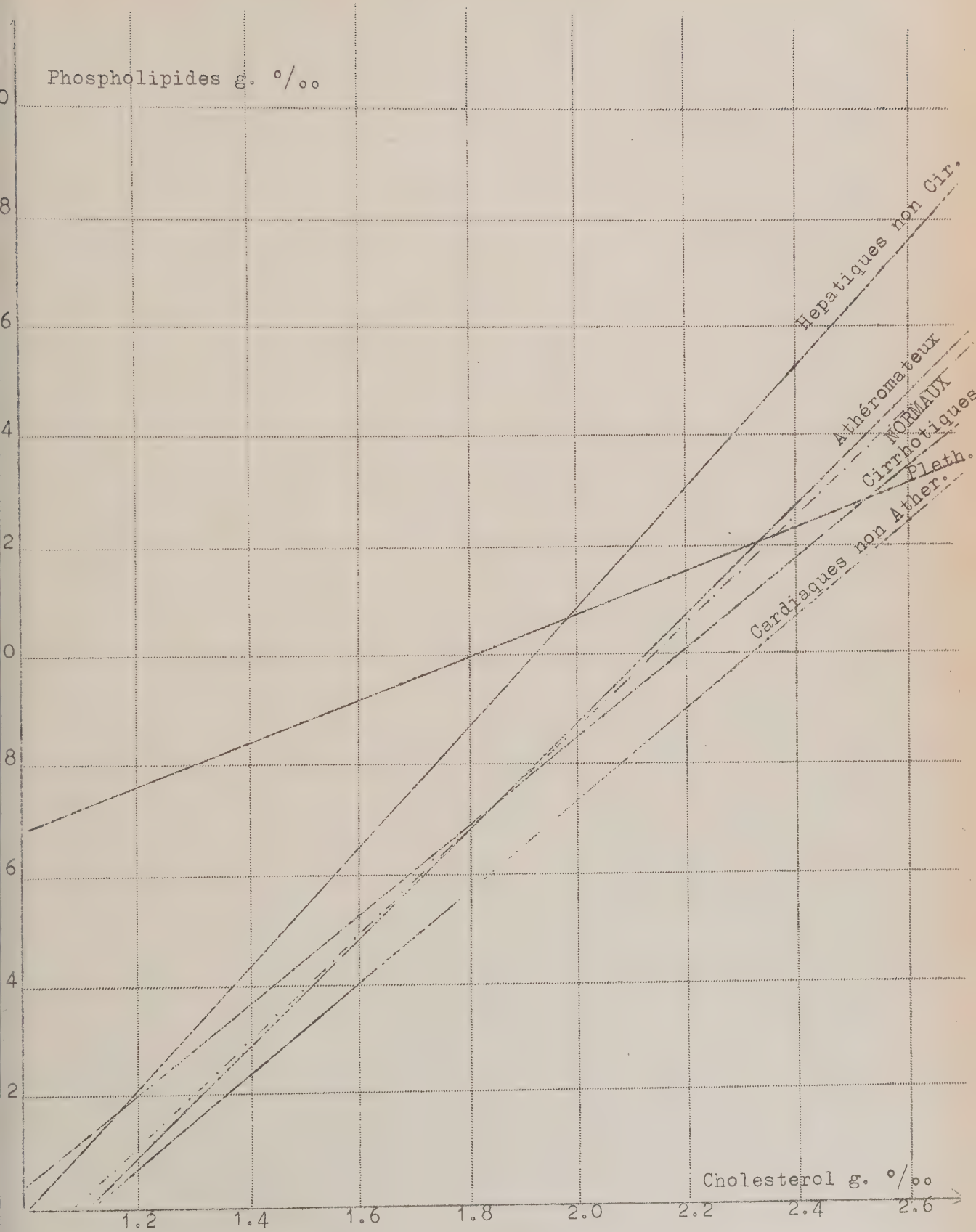
$$\text{Log } P = (0,66 \pm 0,03) \cdot \text{Log } C + 1,1556 \pm 0,15$$

dans laquelle : P est le taux des phospholipides exprimé en mg. %
et C le taux de cholestérol exprimé en mg. %

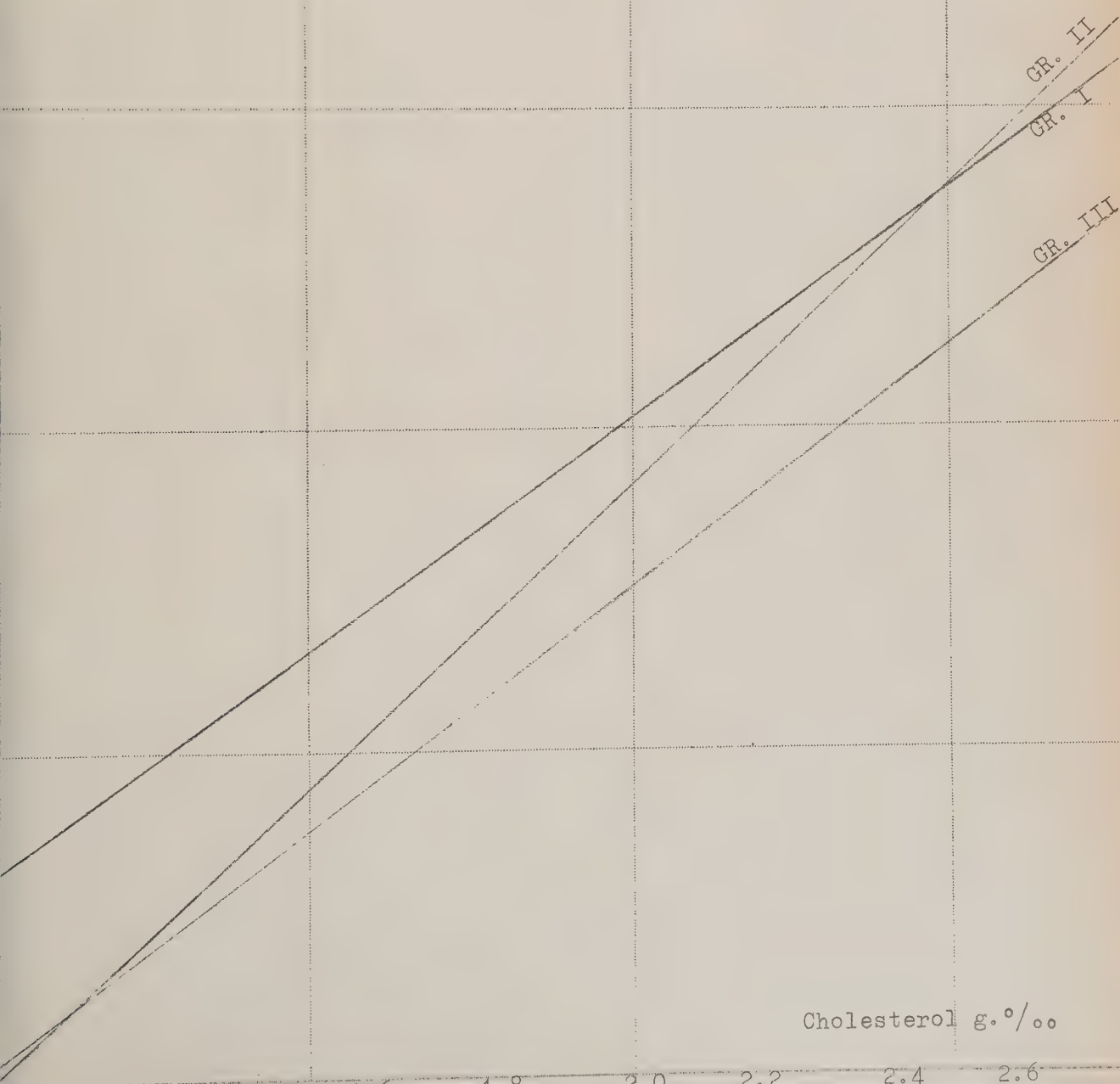
. celle de REUBI (190), où P et C ont la même signification que ci-dessus :

$$P = 325 - \frac{8100}{C - 60}$$

Nous avons reporté, sur le graphique de la page 149, la droite proposée par MAN, (après avoir exprimé les phospholipides non en phosphore, mais, comme REUBI, en milligrammes de phospholipides pour 100 ml. de sérum), et la courbe homographique proposée par REUBI. Si nous les comparons à la droite de régression que nous avons établie nous-mêmes, nous voyons qu'elles sont franchement distinctes, ce que nous ne pouvons rapporter qu'aux méthodes d'analyse différentes, employées par les auteurs.



Phospholipides
g. ‰



Cholesterol g. ‰

Nous avons consacré un dernier chapitre à l'étude de la corrélation qui peut exister entre les taux de phospholipides et de cholestérol chez l'homme. Nos calculs nous ont montré que, sauf chez les sujets pléthoriques, cette corrélation était toujours vérifiée. Ce qui peut expliquer les faibles variations du rapport phospholipides / cholestérol constatées lors de son étude dans les groupes pathologiques et dans les groupes nutritionnels.

CONCLUSION

=====

Les deux premières parties de notre travail sont consacrées à des mises au point. Dans la première partie, nous rapportons, pour les comparer aux nôtres, les résultats livrés par une étude bibliographique, et qui concernent la valeur du taux des lipides, du cholestérol, des phospholipides et de leurs rapports chez les sujets normaux, athéromateux et hépatiques. Aucune indication vraiment nette ne ressort de ce travail. Dans la deuxième partie, nous exposons les méthodes de calcul statistique que nous utiliserons pour interpréter nos résultats numériques.

C'est dans la troisième partie que sont exposées nos recherches personnelles.

Tout d'abord sont brièvement rapportées les méthodes analytiques que nous avons appliquées à 324 sérums de sujets normaux ou non : technique de DELSAL pour les lipides totaux, de GRIGAUT pour le cholestérol et de MACHEBOEUF et DELSAL pour les phospholipides, méthodes qui nous ont donné entière satisfaction, tant pour la précision obtenue, que pour la commodité d'utilisation dans une telle série de dosages.

Puis nous avons procédé à l'analyse statistique de nos résultats, à l'aide de méthodes décrites dans la deuxième partie. Nous arrivons ainsi aux résultats récapitulés dans le tableau suivant :

GROUPES	Nombre de cas	LIPIDES TOTAUX moy. arith.	CHOLESTEROL		PHOSPHOLIP.		RAPPORT P/C	
			moy. arith.	diff. sign.	moy. arith.	diff. sign.	moy. arith.	diff. sign.
normaux	63	5,96	1,98		1,85		0,94	
athéromateux	29	8,11	2,22	++	2,17	++	0,98	o
cardiaques non ath.	64	7,33	2,17	++	2,05	+	0,95	o
arrhétiques	45	5,64	1,89	o	1,66	-	0,88	o
hépatiques non cir.	39	5,64	1,73	--	1,65	-	0,95	o
	48	7,54	2,01	o	2,10	+	1,05	++

Les moyennes arithmétiques des lipémies, cholestérolémies et phospholipémies sont exprimées en grammes par litre de sérum. Les signes ++ ; ou -- , indiquent que la différence avec les moyennes arithmétiques des normaux est hautement significative ; les signes + ou - qu'elle est significative ; et o indique que cette différence n'est pas significative.

- Pour les cholestérolémies, la différence est nettement significative lorsque l'on considère les groupes de sujets pléthoriques athéromateux et cirrhotiques. Mais elle ne l'est pas pour les cardiaques non athéromateux, et les hépatiques non cirrhotiques, montrant par là que l'étude du cholestérol sérique, dans ces affections, n'a qu'un intérêt secondaire.

- En ce qui concerne les phospholipémies, la différence est nettement significative pour tous les groupes considérés, lorsqu'on les compare aux sujets normaux. Les phospholipides sont donc particulièrement sensibles à une atteinte cardiaque ou hépatique, et leur détermination peut apporter un élément diagnostique intéressant.

- Enfin, le rapport phospholipides/cholestérol ne se différencie de façon significative, de celui rencontré chez les sujets normaux, que pour les sujets hépatiques non cirrhotiques. Par conséquent, nous pouvons douter de l'intérêt que peut présenter ce rapport en cardiologie clinique, mais, par contre, souligner celui qu'il offre pour le diagnostic des petites insuffisances hépatiques, non cirrhotiques, assez difficiles à déceler de façon nette.

Nous avons également appliqué les méthodes statistiques à l'étude de l'influence que peut avoir le sexe ou l'âge sur les taux de constituants lipidiques sériques. Et, d'une manière générale, nous n'avons guère trouvé de différence entre les taux des hommes et ceux des femmes, de même qu'entre ceux présentés par les sujets de plus de 45 ans et ceux de moins de 45 ans.

Ayant constaté que, lors de l'étude des histogrammes représentatifs des lipides totaux sériques, les courbes réelles ne pouvaient être, dans certains groupes, considérées comme une représentation valable des résultats, nous avons été amenés à envisager les sujets examinés sous un angle différent : celui de l'état nutritionnel.

Trois groupes de sujets ont, alors, été constitués suivant que ceux-ci recevaient une alimentation excédentaire (groupe I,) normale (groupe II) ou trop peu abondant (groupe III), sans considération de leur état normal ou pathologique.

L'application des méthodes statistiques montre qu'une telle distinction est justifiée, puisque faisant apparaître trois populations significativement différentes, tant par leurs taux de lipides totaux, de cholestérol et phospholipides, que par leurs valeurs du rapport phospholipides/cholestérol, ainsi qu'en fait foi le tableau suivant :

	Groupe I	Groupe II	Groupe III
Lipémie	8,00	6.34	5.30
Cholestérolémie	2.22	1.99	1.73
Phospholipémie	2.17	1.92	1.55
Rapport P/C	0.98	0.97	0.90

Il semble donc que les constituants lipidiques, que nous avons étudiés, sont affectés davantage par les habitudes alimentaires des sujets, que par la maladie, en dehors évidemment des affections provoquant des modifications extrêmement nettes (ictères par obstruction, néphroses lipoïdiques, xanthélasma....)

Enfin, nous avons terminé notre étude en envisageant la corrélation qui peut exister entre cholestérolémie et phospholipémie chez les sujets examinés. Nos calculs nous ont montré que, sauf chez les sujets pléthoriques, cette corrélation était vérifiée corroborant aussi les faibles différences constatées lors de la comparaison des valeurs du rapport phospholipides/cholestérol chez les sujets normaux, cardiaques et hépatiques.

TABLEAUX DES
RÉSULTATS
DES DOSAGES

-O-O-O-

SUJETS NORMAUX

	LIPIDES	CHOLESTEROL	PHOSPHOLIPIDES	RAPPORT P/C	Sx	Age	Grp
22	4 05	1 59	1 08	0 68	F	.28	III
20	4 08	1 53	1 08	0 71	F	.26	III
5	4 57	1 57	1 73	1 10	H	.21	II
51	4 75	1 58	1 58	1 00	H	.21	II
36	4 82	1 70	1 65	0 97	H	.26	III
16	4 87	1 98	1 48	0 75	F	49.	II
30	4 94	1 92	1 71	0 89	H	.29	II
12	5 00	1 85	1 59	0 86	H	.39	II
29	5 00	1 89	1 65	0 87	H	.33	III
41	5 10	1 81	1 71	0 94	H	.21	II
59	5 10	1 69	1 83	1 08	H	.21	II
58	5 12	1 82	1 82	1 00	H	.21	II
43	5 12	1 90	1 29	0 68	H	.21	II
54	5 20	1 83	1 42	0 78	H	.22	II
55	5 30	2 02	1 48	0 73	H	.22	II
53	5 31	2 02	1 39	0 69	H	.22	II
10	5 50	1 83	2 01	1 10	H	.28	II
13	5 50	1 82	1 88	1 03	F	47.	II
47	5 52	1 83	1 53	0 84	H	.21	II
19	5 53	1 80	1 68	0 93	F	.32	II
45	5 62	2 11	1 45	0 69	H	.21	II
35	5 65	1 89	1 85	0 98	F	.21	II
23	5 72	1 98	1 88	0 95	F	.42	II
44	5 73	1 95	1 38	0 71	H	.22	II
42	5 78	1 79	1 62	0 91	H	.24	II
60	5 80	1 94	1 42	0 73	H	.22	II
28	5 81	2 04	1 93	0 95	H	.26	II
14	5 83	1 57	1 62	1 03	H	.21	II
6	5 84	1 98	1 65	0 83	H	.35	II
62	5 85	1 85	2 07	1 12	H	.21	II
18	5 85	1 92	1 93	1 01	H	.21	II
48	5 92	1 88	1 50	0 80	H	.21	II
11	5 94	2 02	1 82	0 90	H	47.	II
49	5 95	2 02	2 22	1 10	H	.21	II
4	5 96	2 00	1 78	0 89	H	51.	II
5	6 00	2 10	1 62	0 77	F	50.	II
46	6 15	2 05	1 50	0 73	H	.21	II
7	6 16	2 30	2 07	0 90	H	49.	I
62	6 20	1 94	1 79	0 92	H	.21	II
67	6 25	1 93	1 97	1 02	F	.37	I
27	6 25	2 40	2 33	0 97	F	.19	II
53	6 30	1 88	2 16	1 15	H	.21	II
3	6 38	2 10	1 90	0 90	F	54.	II
7	6 39	1 88	1 64	0 87	H	.32	I
26	6 41	1 98	1 76	0 89	H	46.	I
8	6 42	1 94	2 25	1 16	H	.35	I
3	6 50	2 34	2 67	1 14	F	.44	II
0	6 52	1 76	1 73	0 98	H	.22	II
0	6 52	1 92	2 49	1 30	H	.21	II
7	6 60	1 98	1 83	0 92	H	.33	I
4	6 60	2 01	1 68	0 84	H	.42	II
5	6 62	2 25	2 30	1 02	F	48.	II

SUJETS NORMAUX (suite)

os °	LIPIDES	CHOLESTEROL	PHOSPHOLIPIDES	RAPPORT P/C	Sx	Age	Grp
1	6 64	2 06	2 03	0 99	F	52.	III
56	6 72	2 32	2 10	0 91	H	.22	II
32	6 75	2 46	2 42	0 99	H	49.	II
2	6 84	2 20	2 29	1 04	H	53.	II
31	7 10	2 40	2 36	0 98	H	48.	II
8	7 16	2 03	2 14	1 05	H	.32	I
21	7 42	2 52	2 30	0 91	F	.28	I
9	7 44	2 18	2 22	1 02	H	.30	I
34	7 65	2 40	2 05	0 85	H	.44	II
51	8 02	2 35	2 45	1 04	H	.22	II
39	8 15	2 04	2 97	1 46	H	.20	II

SUJETS PLETHORIQUES

ns	LIPIDES	CHOLESTEROL	PHOSPHOLIPIDES	RAPPORT P/C	Sx	Age	Grp
10	6 20	1 79	1 05	0 59	H	53.	I
25	6 55	2 62	1 79	0 68	F	60.	I
6	6 95	1 98	2 11	1 07	H	65.	I
16	7 02	2 11	1 78	0 84	H	55.	I
2	7 15	1 84	1 81	0 98	H	51.	I
23	7 30	1 98	1 78	0 90	H	53.	I
26	7 37	2 02	2 31	1 14	H	50.	I
9	7 50	2 52	2 00	0 79	H	55.	I
12	7 50	2 35	2 62	1 11	H	53.	I
11	7 62	2 14	1 68	0 79	H	60.	I
28	7 67	1 95	2 41	1 24	F	55.	I
22	7 68	2 08	1 89	0 91	H	48.	I
4	7 80	2 05	2 62	1 28	F	46.	I
18	7 85	2 14	1 78	0 83	H	60.	I
21	7 95	2 25	2 25	1 00	H	53.	I
15	7 96	2 05	1 83	0 89	H	66.	I
13	8 12	2 71	2 21	0 82	H	60.	I
24	8 12	2 19	2 04	0 93	H	54.	I
27	8 15	2 32	1 89	0 81	H	57.	I
8	8 18	2 58	1 94	0 75	H	.37	I
20	8 37	2 44	2 62	1 07	H	.43	I
14	8 60	1 91	2 51	1 31	H	.41	I
3	8 75	2 49	2 10	0 84	H	46.	I
17	8 85	2 30	2 99	1 30	H	.40	I
19	9 27	2 05	2 31	1 13	H	66.	I
7	9 95	2 42	2 67	1 10	H	75.	I
29	9 95	2 35	2 73	1 16	F	47.	I
5	10 05	2 71	2 34	0 86	H	50.	I
1	10 87	2 09	2 73	1 31	H	.32	I

SUJETS ATHEROMATEUX

os	LIPIDES	CHOLESTEROL	PHOSPHOLIPIDES	RAPPORT P/C	Sx	Age	Grp
37	4 68	1 76	1 47	0 84	H	.36	III
9	5 06	1 63	1 65	1 01	H	60.	II
58	5 22	2 02	1 58	0 78	H	52.	III
46	5 40	2 05	1 57	0 77	H	.43	III
26	5 50	1 84	2 10	1 14	H	.31	II
39	5 62	1 95	2 10	1 08	H	55.	I
14	5 62	1 95	1 34	0 69	F	67.	I
19	5 70	1 59	1 12	0 70	H	53.	I
27	5 70	1 88	1 55	0 82	H	50.	II
2	5 75	2 07	1 72	0 83	F	52.	II
45	5 75	1 79	1 58	0 88	H	.39	II
21	5 80	1 84	1 82	0 97	H	66.	II
34	5 95	1 91	1 58	0 83	F	.39	III
13	5 97	1 86	1 68	0 90	H	.42	II
1	6 10	1 81	1 64	0 91	F	61.	IV
18	6 10	1 82	1 78	0 99	H	58.	II
61	6 15	1 72	1 61	0 94	F	59.	II
32	6 15	1 64	1 78	1 09	H	79.	II
28	6 15	1 81	1 59	0 88	H	63.	II
40	6 17	2 23	1 89	0 85	H	46.	IV
47	6 30	1 82	1 75	0 96	H	55.	II
59	6 35	1 78	1 67	0 94	H	60.	I
5	6 37	2 51	2 31	0 92	H	46.	II
44	6 40	1 90	1 88	0 99	H	49.	IV
51	6 40	1 97	1 53	0 78	H	50.	II
35	6 43	2 19	1 26	0 58	F	52.	II
54	6 60	1 81	1 94	1 07	H	62.	II
8	6 62	2 16	2 55	1 18	H	76.	IV
23	6 65	1 98	2 11	1 07	H	54.	II
4	6 68	2 17	1 79	0 82	F	57.	I
12	6 73	1 87	1 36	0 73	H	63.	I
43	6 75	2 02	2 01	1 00	F	50.	III
25	6 87	2 46	2 31	0 94	F	65.	IV
48	6 90	2 07	1 82	0 88	H	49.	II
6	6 93	2 24	2 81	1 25	H	66.	II
49	7 05	1 86	2 01	1 08	H	58.	I
22	7 10	2 02	1 67	0 83	F	46.	I
3	7 20	2 37	2 03	0 86	H	63.	II
55	7 25	2 59	1 21	0 47	F	74.	II
60	7 37	2 25	1 89	0 84	H	63.	I
33	7 45	2 26	1 87	0 83	F	55.	II
41	7 50	2 08	2 77	1 33	H	59.	IV
24	7 65	2 62	2 31	0 88	H	55.	I
53	7 87	2 60	2 63	1 01	F	49.	III
20	8 05	2 41	2 28	0 95	H	.29	I
7	8 05	2 55	2 04	0 80	H	50.	I
63	8 25	2 82	2 42	0 86	H	.40	I
38	8 35	2 17	2 18	1 00	H	46.	I
50	8 60	2 31	2 51	1 09	H	53.	I
52	8 62	2 16	2 25	1 04	H	57.	I
64	8 80	2 42	1 98	0 82	F	49.	I
30	8 90	2 01	2 22	1 10	F	52.	I

SUJETS ATHEROMATEUX (suite)

os	LIPIDES	CHOLESTEROL	PHOSPHOLIPIDES	RAPPORT P/C	Sx	Age	Grp
36	8 95	2 61	2 64	1 01	H	45.	I
11	9 20	2 58	3 15	1 61	H	.44	II
62	9 37	2 73	2 94	1 08	H	50.	II
16	9 80	2 71	2 86	1 06	H	.34	I
57	9 87	2 82	2 52	0 89	H	49.	I
29	9 95	2 72	2 57	0 91	F	71.	I
15	10 05	2 71	2 34	0 86	H	50.	I
31	10 37	2 39	2 94	1 23	H	68.	I
10	10 50	2 36	2 73	1 16	H	49.	I
56	10 62	2 59	2 31	0 89	H	50.	I
42	11 30	2 42	3 37	1 39	H	.39	IV
17	11 80	2 51	2 41	0 96	H	50.	I

SUJETS CARDIAQUES NON ATHEROMATEUX

NOS	LIPIDES	CHOLESTEROL	PHOSPHOLIPIDES	RAPPORT P/C	Sx	Age	Grp
c 8	2 70	0 92	0 74	0 80	H	.27	III
c 13	3 02	0 87	1 08	1 24	H	.53.	III
c 1	3 50	1 12	0 71	0 63	H	.56.	III
c 44	3 75	1 29	1 26	0 98	H	.51.	III
c 36	4 02	1 54	1 03	0 67	H	.25	III
c 7	4 05	1 95	1 10	0 56	H	.31	III
c 19	4 45	1 55	1 25	0 81	H	.64.	III
c 33	4 45	1 27	1 06	0 83	F	.61.	II
c 26	4 57	1 52	1 36	0 88	H	.48.	III
c 15	4 60	1 62	1 29	0 80	F	.50.	III
c 45	4 62	1 61	1 26	0 78	H	.76.	IV
c 30	4 70	1 57	1 32	0 84	H	.43	III
c 34	5 10	1 93	1 05	0 54	H	.57.	IV
c 38	5 10	1 63	1 65	1 01	H	.54.	III
c 40	5 20	2 25	1 89	0 84	H	.66.	IV
c 28	5 35	1 73	1 39	0 80	H	.63.	IV
c 16	5 37	1 84	1 68	0 91	H	.45.	II
c 27	5 37	1 95	1 57	0 81	H	.23	IV
c 9	5 40	1 68	1 63	0 97	F	.43	II
c 10	5 50	1 61	1 68	1 04	F	.29	II
c 22	5 55	1 98	1 99	1 01	F	.20	II
c 5	5 58	1 71	2 64	1 54	F	.47.	III
c 32	5 62	2 16	1 52	0 70	H	.44	IV
c 43	5 65	1 89	1 85	0 98	H	.54.	IV
c 2	5 80	1 61	1 87	1 16	F	.40	II
c 12	5 87	2 02	1 79	0 89	H	.54.	I
c 29	5 87	2 30	2 10	0 91	H	.44	II
c 37	5 90	2 07	1 52	0 73	H	.24	II
c 4	5 90	1 79	1 57	0 88	F	.52.	III
c 25	6 05	2 25	1 62	0 72	H	.51.	II
c 11	6 05	2 07	1 89	0 91	H	.65.	I
c 18	6 15	2 46	1 96	0 80	H	.31	II
c 17	6 20	1 89	1 59	0 84	H	.39	III
c 31	6 25	1 89	1 30	0 69	F	.66.	IV
c 39	6 50	2 02	2 00	0 99	H	.16	II
c 20	6 62	2 35	1 99	0 85	H	.46.	IV
c 41	6 80	1 84	1 68	0 91	H	.55.	III
c 35	6 85	2 28	2 36	1 04	H	.50.	I
c 42	6 85	2 39	2 21	0 92	H	.60.	I
c 24	6 87	2 35	1 76	0 75	H	.40	III
c 6	7 05	2 33	2 04	0 88	F	.40	III
c 23	7 40	1 95	2 05	1 05	H	.62.	IV
c 3	7 80	2 55	2 10	0 82	H	.28	IV
c 21	8 25	2 53	2 00	0 79	H	.46.	I
c 14	9 45	2 73	3 10	1 14	H	.18	IV

SUJETS CIRRHOTIQUES

N ^{os}	LIPIDES	CHOLESTEROL	PHOSPHOLIPIDES	RAPPORT P/C	Sx	Age	Grp
C 31	3 62	1 41	1 26	0 89	F	.43	III
C 4	4 02	1 52	1 16	0 76	H	45.	III
C 3	4 12	1 59	1 68	1 06	F	73.	III
C 38	4 12	1 43	1 73	1 21	H	46.	III
C 1	4 20	1 66	1 68	1 01	H	.43	III
C 35	4 37	1 66	1 58	0 95	H	63.	III
C 28	4 37	1 33	1 62	1 22	H	48.	III
C 36	4 40	1 25	0 96	0 77	F	50.	III
C 14	4 50	1 44	1 32	0 92	H	56.	III
C 30	4 52	1 66	1 31	0 79	H	.44	III
C 10	4 59	1 61	1 68	1 04	F	63.	III
C 39	4 60	1 38	1 20	0 87	H	68.	III
C 23	4 62	1 33	1 10	0 83	F	57.	III
C 15	4 77	1 82	1 31	0 72	H	53.	III
C 9	4 80	1 48	1 47	0 99	F	60.	III
C 29	4 90	1 55	1 25	0 81	H	49.	III
C 20	4 95	1 66	1 32	0 80	F	67.	III
C 8	4 95	1 63	1 36	0 83	F	.43	III
C 19	5 05	1 52	1 47	0 97	H	70.	III
C 16	5 10	1 54	1 03	0 67	F	53.	III
C 37	5 12	1 84	1 79	0 97	F	.34	II
C 25	5 12	1 61	1 57	0 98	H	59.	III
C 12	5 30	1 86	1 51	0 81	H	61.	III
C 26	5 50	1 81	1 54	0 85	H	64.	III
C 6	5 62	2 23	2 15	0 96	H	45.	III
C 21	5 70	1 57	1 45	0 92	H	56.	III
C 24	5 70	1 27	1 52	1 20	H	56.	III
C 18	6 15	1 73	2 07	1 20	H	.30	III
C 22	6 70	1 95	1 89	0 97	H	48.	III
C 5	6 90	2 23	1 99	0 89	F	51.	III
C 7	7 37	2 58	1 68	0 65	F	54.	III
C 13	7 45	2 26	1 87	0 83	H	45.	III
C 11	7 50	2 16	2 21	1 02	H	50.	I
C 32	7 60	2 04	2 38	1 17	F	.40	II
C 2	7 75	2 04	2 10	1 03	H	50.	I
C 34	7 80	1 56	2 04	1 31	H	59.	II
C 33	8 50	2 20	2 10	0 95	H	58.	I
C 27	8 62	2 33	2 21	0 95	H	.40	I
C 17	8 80	1 91	2 66	1 39	H	59.	IV

SUJETS HEPATIQUES NON CIRRHOTIQUES

NOS	LIPIDES	CHOLESTEROL	PHOSPHOLIPIDES	RAPPORT P/C	Sx	Age	Grp
H 21	4 37	1 70	1 37	0 81	H	52.	III
H 46	4 90	1 61	1 65	1 02	H	.30	IV
H 7	5 16	1 45	1 52	1 05	H	.17	III
H 13	5 17	1 79	1 62	0 91	F	.38	III
H 16	5 30	1 95	1 47	0 75	F	.44	III
H 26	5 60	1 69	1 58	0 93	F	.61.	III
H 48	5 62	1 55	1 47	0 95	H	55.	II
H 44	5 65	1 47	1 68	1 14	H	.22	II
H 39	5 65	1 83	1 75	0 96	H	.26	II
H 24	5 80	1 79	1 78	0 99	F	.35	II
H 34	6 25	1 65	2 21	1 34	H	50.	II
H 45	6 30	1 73	1 96	1 13	H	.36	II
H 10	6 55	1 66	1 86	1 12	F	53.	II
H 42	6 62	1 66	1 83	1 10	H	50.	II
H 30	6 71	2 02	1 61	0 80	F	45.	II
H 1	6 75	2 35	2 10	0 89	H	.34	III
H 28	6 80	1 77	2 46	1 39	H	.63.	III
H 47	6 86	1 79	1 72	0 96	F	59.	II
H 39	6 87	2 02	1 73	0 86	F	50.	I
H 6	7 02	1 87	2 41	1 29	H	46.	I
H 38	7 10	1 82	1 57	0 86	F	61.	I
H 27	7 16	2 12	2 15	1 01	H	62.	I
H 25	7 18	1 61	1 52	0 94	H	.43	I
H 3	7 45	2 01	2 41	1 20	H	.28	I
H 23	7 52	1 77	1 73	0 98	H	55.	I
H 4	7 55	2 37	2 78	1 17	F	51.	II
H 19	7 55	1 64	2 02	1 23	H	51.	II
H 35	7 60	1 93	1 67	0 87	F	55.	II
H 36	7 65	2 33	1 94	0 83	F	.40	I
H 12	7 78	2 26	2 31	1 02	H	52.	I
H 15	7 85	2 21	2 31	1 05	F	.19	III
H 18	7 90	1 91	2 16	1 13	H	.28	I
H 17	8 06	2 12	1 67	0 79	H	45.	I
H 42	8 10	2 09	1 78	0 85	H	58.	II
H 40	8 20	2 44	2 57	1 05	F	.40	I
H 32	8 50	1 98	2 44	1 23	H	61.	I
H 43	8 55	2 55	1 62	0 64	H	.29	I
H 9	8 73	2 45	2 62	1 07	F	48.	IV
H 22	8 85	2 23	2 37	1 06	H	51.	I
H 14	9 35	2 33	2 36	1 01	F	51.	II
H 29	9 37	1 61	1 68	1 04	F	.23	IV
H 33	9 37	2 21	2 36	1 07	H	46.	I
H 20	9 62	2 44	2 83	1 16	F	51.	I
H 5	10 05	2 14	3 46	1 62	H	50.	I
H 2	10 12	2 71	2 83	1 04	F	.43	I
H 11	10 30	2 35	3 36	1 43	H	.28	I
H 31	10 70	2 73	2 20	0 81	F	53.	III
H 8	13 60	2 72	4 40	1 61	F	50.	II

SUJETS DIVERS

Nos	LIPIDES	CHOLESTEROL	PHOSPHOLIPIDES	RAPPORT P/C	Sx	Age	Grp
D 33	4 30	1 52	1 63	1 07	H	48.	III
D 14	4 58	1 21	0 79	0 65	F	71.	III
D 13	4 62	1 24	1 16	0 95	F	57.	III
D 35	4 85	1 46	1 02	0 70	H	.28	III
D 23	5 05	1 93	1 68	0 37	H	47.	III
D 30	5 20	1 76	1 38	0 78	H	.24	III
D 4	5 37	2 05	1 58	0 77	H	50.	III
D 22	5 40	1 52	1 37	0 90	H	50.	III
D 8	5 50	2 14	2 05	0 96	F	46.	I
D 12	5 50	1 79	1 58	0 88	H	.38	III
D 32	5 55	2 25	1 37	0 61	F	.39	III
D 15	5 70	1 59	1 47	0 92	H	.30	III
D 28	5 80	1 68	2 24	1 33	H	.44	III
D 34	6 12	1 55	1 58	1 02	F	.34	IV
D 6	6 12	2 16	2 31	1 07	H	52.	II
D 5	6 25	2 09	1 84	0 88	H	.41	III
D 27	6 30	2 16	2 04	0 94	F	.25	II
D 20	6 30	1 98	1 78	0 90	F	.42	II
D 18	6 35	2 37	2 47	1 04	H	.34	II
D 36	6 37	1 70	1 54	0 91	H	69.	II
D 16	6 70	2 39	2 26	0 95	F	.20	IV
D 2	6 80	2 37	1 68	0 71	F	.42	IV
D 31	7 07	1 71	2 31	1 35	F	56.	III
D 10	7 25	2 48	1 89	0 76	F	.40	I
D 1	7 50	2 09	2 04	0 98	H	52.	I
D 17	7 70	2 30	2 97	1 29	H	76.	II
D 3	7 75	2 35	2 10	0 89	H	70.	IV
D 19	7 80	1 93	2 41	1 25	H	53.	I
D 29	7 80	2 23	2 21	0 99	H	67.	IV
D 24	7 87	2 46	2 10	0 85	H	.25	II
D 25	7 95	2 21	2 26	1 02	H	.33	II
D 9	8 10	2 14	2 45	1 14	H	51.	II
D 11	8 32	2 12	2 04	0 95	H	49.	I
D 26	8 50	2 51	2 47	0 98	F	64.	I
D 21	9 02	1 95	1 99	1 02	H	63.	I
D 7	9 45	2 39	2 73	1 14	H	59.	I

B I B L I O G R A P H I E

- .- ACKERMANN (PG), BUEHLER (HJ), TORO (G) and KOUNTZ (WB).- Serum cholesterol, phospholipid and lipoprotein levels in elderly male subjects.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1955, 88, 447-448 .-
- .- ADLERSBERG (D), SCHAEFER (LE) and WANG (CI) .- Adrenal cortex. Lipid metabolism and atherosclerosis : experimental studies in the rabbit.- Science - 1954, 120, 319-320.-
- .- AHRENS (EH) .- Lipid disturbance in biliary obstruction and its relationship to genesis of arteriosclerosis.- Bull. N.Y. Acad. Med. - 1950, 26, 151-162 .-
- .- AHRENS (EH), BLANKENHORN (DH) and TSALTAS (TT) .- Effect of human serum lipids on substituting plant for animal fat in diet.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1954, 86, 872-878 .-
- .- AHRENS (EH) and KUNKEL (HG) .- The stabilisation of serum lipid emulsion by serum phospholipids.- Exp. Med. - 1949, 90, 409-424 .-
- .- AHRENS (EH) and KUNKEL (HG) . The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis.- J. Clin. Invest. - 1949, 28, 1565 .-
- .- AHRENS (EH), TSALTAS (TT), HIRSCH (J) and INSULL (W) .- Effects of dietary fats on the serum lipids of human subjects.- J. Clin. Invest. - 1955, 34, 918 .-
- .- ALBRINK (MJ) .- Choline-containing phospholipids of serum.- J. Clin. Invest. - 1950, 29, 46-51 .-
- .- ANFENSEN (M) .- Atherosclerosis and cholesterol.- Am. Soc. Ex. Biol. - 1956, Avril, 2136 .-
- .- ANFENSEN (CB), BOYLE (E) and BROWN (RK) .- Role of heparin in lipoprotein metabolism.- Science - 1952, 115, 583-586 .-
- .- ANTONINI (FM), SALVINI (L) and MININNI (G) .- Heparin, protamine ^{sulfate} and experimental atherosclerosis of rabbit.- Arch. Studio fisiopatol. e Clin. Ricambio.- 1953, 17, 155-183 .- in Abstracts 1954, 10.209 1 .-
- .- AUGUSTE (C), PARIS (J) et CLAYES (C) .- Action du meso-inositol sur la cholestérolémie.- Bull. Assoc. Etud. Physio-Path. Foie et Nutr. - 1950, 14, 11-17.-
- .- AUGUSTE (C), PARIS (J) et CLAYES (C) .- Action des substances lipotropes sur les fractions lipidiques du sérum.- Rev. Int. Hepat. - 1951, 4, 99-104 .-
- .- BALAGUER-VINTRO (I) .- La aterosclerosis inducida por el colesterol y sus mecanismos de inhibicion.- Rev. Españ. fisiol. - 1954, 10, 1-8 .-
- .- BALFOUR (J) Human plasma phospholipids formation : a study made with the aid of radiophosphorus.- Gastroenterology - 1947, 2, 686-694 .-
- .- BARBAGALLO-SANGIORGI (G) y CAJOZZO (A) .- Comportamento dei complessi lipoproteici del siero nell'aterosclerosi umana.- Policlinico (Sez. Med.) - 1952, 59, 342-356 .-
- .- BARBAGALLO-SANGIORGI (G) y CAJOZZO (A) .- Sul comportamento dei complessi lipoproteici del siero nell'aterosclerosi umana.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. - 1952, 28, 1523-1525.-
- .- BARR (DP) .- Some chemical factors in the pathogenesis of atherosclerosis.- Circulation .- 1953, 8, 641-654 .-
- .- BASSANI (A) et FANTINI (S) .- Acta Gerontol. - 1954, 4, 115 .- (in 136) .-
- .- BENARD (H) et GAJDOS (J) .- Les fonctions hépatiques.- 1 volume, Masson et Cie. édit., Paris 1952 .-
- .- BERTRAND-FONTAINE (TH) et FAUVERT (D et R) .- Lipidémie.- Bull. Ass. Et. Physiopath. Foie et Nutr. - 1946, 1, 47-78 .-
- .- BEST (MM), DUNCAN (CH), VAN LOON (EJ) and WATHEN (JD) . - Lowering of serum cholesterol by administration of a plant sterol.- Circulation - 1954, 10, 201-206 .-
- .- BEVERIDGE (JMR), CONNELL (WF), MAYER (GA), FIRSTBROOK (JB) and De WOLFE (MS) The effect of certain vegetable and animal fats on the plasma lipids of human.- J. Nutrition - 1955, 56, 311-320 .-

- 24.- BIAGINI (S) and BRUNO (B).-- Total cholesterol and fractions in some manifestations of disease.- Sperimentale - 1952, 102, 383-386 .- in Abstracts 1953, 8.230 b .-
- 25.- BOAS (EP), PARETS (AD) and ADLESBERG (T) .- Hereditary disturbance of cholesterol metabolism ; factor in genesis of atherosclerosis.- Am. Heart J. - 1948, 35, 611-612 .-
- 26.- BODANSKY (D) .- Ann. Review Biochem. - 1955, p. 635 .-
- 27.- BONELLI (M) .- Lipid phosphorus in the plasma in various pathological conditions especially in liver diseases.- Minerva Med. - 1953, 1, 1569-1574 .- in Abstracts 1953, 10.683 i .-
- 28.- BOYD (EM) .- Species variation in normal plasma lipids estimated by oxydative micromethode.- J. Biol. Chem. - 1942, 143, 131-132 .-
- 29.- BURKE (KA), Mac CANDLESS (RFJ) and KRITCHEVSKY (D) .- Effect of soybean sterols on liver deposition of cholesterol.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954, 87, 87-88 .-
- 30.- CALO (A) .- Note sur la diffusion de l'athérome coronarien en Tunisie.- XXX^{em} Congr. Franç. Med. Alger 1955, Masson et Cie, édit., Paris .-
- 31.- CALO (A) .- L'athérome, maladie de la civilisation.- Tunisie Méd. - 1956, 8, 687-731 .-
- 32.- CALTABIANO (S), FABBRINI (A) and VALLERINI (C) .- Testosterone and experimental atherosclerosis.- Rass. Fisiopatol. Clin. et Terap. - 1953, 25, 457-475 .- in excerpta Med., Sect. 3, 8, 489, 1954 .-
- 33.- CAROLI (J), PARAF (A) et CHARBONNIER (A) .- Considération sur le syndrome biologique et le traitement de la cirrhose xanthomateuse.- Rev. Int. Hépat. - 1953, 3, 1, 129-151 .-
- 34.- CAYER (D) and CORNATZER (WE) .- The use of lipotropic factors in the treatment of liver disease.- Gastroenterology - 1952, 20, 385-402 .-
- 35.- CHABROL (E) et BLANCHARD (J) .- Le dosage des lipides du sang en pathologie hépatique.- Sem. Hop. Paris - 1945, 36, 1019-1022 .-
- 36.- CHABROL (E), BOSZORMENYI (M) et FALLOT (P) .- Les nuances de la lipémie dans les ictères infectieux prolongés.- Paris Méd. - 1950, Avril, 225-233 .-
- 37.- CHABROL (E), BOSZORMENYI (M) et FALLOT (P) .- Les dérèglements du foie dans le domaine des pigments, des sels biliaires et des lipides.- Rev. Int. Hépat.- 1951, 1, 11-60 .-
- 38.- CHARBONNIER (A), CYFFERS (B), SCHWARTZ (D) et VESSEREAU (A).- Discrimination entre ictères médicaux et chirurgicaux à partir des résultats de l'analyse électrophorétique des protéines du sérum.- Rev. Int. Hépat. - 1955, 7, 1039-1064 .-
- 39.- CHIRAY (M) et DEBRAY (CH) .- Techniques et valeur des tests actuels de dysfonction hépatique.- Rev. Int. Hépat. - 1951, 3, 11-41 .-
- 40.- COLLESSON (L), PERNOT (C) et VARENNE (F) .- Le taux des constituants lipidiques du sérum et le rapport phospholipides/cholestérol à l'état normal et en pathologie. Influence prépondérante des habitudes alimentaires.- Sem. Hop. Paris - sous presse.-
- 41.- CONFORTI (P) .- Ateroma da colesterolo ed ormoni. Ricerche sperimentali.- Ormonologia Ital. - 1952, 12, 548-559.-
- 42.- CONSTANTINIDES (P), SZASZ (G) and BARRACH (M) .- Effect of heparin on the endogenous lipemia produced by protacted cortisone treatment in the rabbit.- Can. J. Biochem. and Physiol. - 1955, 33, 226-231 .- in Abstracts 1953, 11.509 f .-
- 43.- CONSTANTINIDES (P), SZASZ (G) and HARDER (F) .- Retardation of atheromatosis and adrenal enlargement by heparine in the rabbit.- Arch. Pathol. - 1953, 56, 36-45 .-
- 44.- COOK (RP), KLIMAN (A) and FIESER (LF) .- The absorption and metabolism of cholesterol and its main compagnons in the rabbit - with observations of the atherogenic nature of the sterols.- Arch. Biochem. and Biophys. 1954, 52, 439-450 .-

- 45.- DAVIS (O) and OESTER (YT) .- Experimental atherosclerosis inhibitory effect of ascorbic acid and inositol.- Proc.Soc. Exp. Biol. Med. - 1952, 81, 284-286 .-
- 46.- DELSAL (JL) .- Nouveau procédé d'extraction des lipides du sérum par le méthylal. Applications aux micro-dosages du cholestérol total, des phospholipides et des protéides.- Bull. Soc. Chim. Biol. - 1944, 26, 99 .-
- 47.- DELSAL (JL) .- Techniques de laboratoire.- 1 volume, Masson et Cie. édit., Paris, 1947.-
- 48.- DELSAL (JL) et MANHOURI (H) .- Etude comparative des dosages colorimétriques du phosphore.- Bull. Soc. Chim. Biol., 1955, 37, 1041-1054 .-
- 49.- DOCK (W) .- Predilection of atherosclerosis for coronary arteries.- J.A.M.A. - 1946, 131, 875-878 .-
- 50.- DUFF (G.) and MEISSNER (GF) .- Effect of choline on the development and regression of cholesterol atherosclerosis in rabbits.- Arch. Pathol. - 1954, 57, 329-332 .-
- 51.- DURY (A) and MOSS (LD) .- Experimental arteriosclerosis : effect of repeated intravenous injections of adrenaline on lipid partitions of plasma and and liver and aortic degenerative changes in intact rabbits.- J. Gerontol. - 1954, 9, 287-295 .-
- 52.- EIBER (HB), GOLDBLOOM (AA), BOYD (LJ), CHAPMAN (I) and DEUTSCH-BERGER (O) .- Newer clinical and laboratory studies in the aged.- II.- Correlated serum lipid partitions and lipoprotein molecules (Sf. 0-400) in patients 80-100 years of age : preliminary report.- Bull. N.Y. Acad. Med. - 1954, 30, 719-720 .-
- 53.- ENGELBERG (H), GLASS (SJ) and MARCUS (R) .- The effect of estrogens upon the serum lipids and lipoproteins of male and female.- Circulation - 1951, 4, 467 .-
- 54.- FAVARGER (P) .- Le rôle du cholestérol dans l'athérosclérose.- Exposés annuels de Bioch. Méd. - 1953. Série XV. 93-129.
- 55.- FELCH (WC) .- Cholesterol metabolism in health and disease.- N.Y. State J. Med. - 1949, 5, 47 .-
- 56.- FELCH (WC), KEATING (JH) and DOTTI (LB) .- The depressing effect of inositol on serum cholesterol and lipid phosphorus in hypercholesteremic myocardial infarct survivors.- Am. Heart J. - 1952, 44, 390-395 .-
- 57.- FLEURY (P) .- Fiches Techniques de Chimie Biologique.- 1 volume, Vega, édit, Paris, 1955 .-
- 58.- FRIEDBERG (CK) .- Diseases of the heart.- 1 volume, Saunders, édit., Philadelphie, 1950 .-
- 59.- FRIEDMAN (M), BYERS (SO) and ROSENMAN (RH) .- The accumulation of serum cholate and its relationship to hypercholesteremia.- Science - 1952, 115, 313-315 .-
- 60.- FROELICH (AL) et BUYSENS (N) .- Les xanthomes hépatiques.- Rev. Int. Hep. - 1952, 6, 879-895 .-
- 61.- FROMENT (R), GONIN (A), GALLAVARDIN (L), CAHEN (P), PERRIN (A) et HAYOTTE (A) .- Formes anatomiques et cliniques des obliterations coronariennes.- XXXèm. Congr. Franç. Méd. Alger - 1955, 1, 227-390, Masson et Cie, édit., Paris .-
- 62.- GAMBASSI (G) and MAGGI (V) .- Cholesterol, arteriosclerosis and phosphate donors.- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. - 1952, 28, 1493-1495 .- in Abstracts 1955, 5654 b .-
- 63.- GERTLER (MM) and GARN (SM) .- Lipid interrelationship in health and/in coronary artery diseases.- Science - 1950, 112, 14 .-
- 64.- GERTLER (MM), GARN (SM) and BLAND (EF) .- Age, serum cholesterol and artery disease.- Circulation - 1950, 2, 517-522 .-

- 65.- GERTLER (MM), GARN (SM) and LERMAN (J) .- The interrelationships of serum cholesterol esters and phospholipids in health and in coronary artery disease.- Circulation - 1950, 2, 205-214.
- 66.- GERTLER (MM), GARN (SM) and WHITE (PD) .- Diet, serum cholesterol and coronary artery disease.- Circulation - 1950, 2, 696-704 .-
- 67.- GERTLER (MM) and OPPENHEIMER (BS) .- The interrelationship of serum lipids in men and women past sixty-five years of age and their bearing on atherosclerosis.- Circulation - 1953, 7, 533-544 .-
- 68.- GERTLER (MM) and OPPENHEIMER (BS) .- Total cholesterol-lipid phosphorus ratio : its significance in atherosclerosis.- Geriatrics - 1954, 9, 157-162 .-
- 69.- GILLUN (HL), MORGAN (AF), JEROME (DW), VOTAW (MH) and SNOWDEN (M).- Nutritional status of the agins.- IV .- Serum cholesterol and diet.- J. Nutr. - 1955, 55, 449-468 .-
- 70.- GLAZIER (FW), TAMPLIN (AR), STRISOWER (B), De LALLA (OF), GOFMAN (JW), DAWBER (TR) and PHILLIPS (E) .- Human serum lipoproteins concentrations.- J. Gerontol.- 1954, 9, 395-403 .-
- 71.- GLENDY (RE), LEVINE (SA) and WHITE (PD) .- Coronary disease in youth : comparison of 100 patients under 40 with 300 persons past 80 .- J. Amer. Med. Ass. - 1937, 109, 1775-1781 .-
- 72.- GOFMAN (JW) .- Diet and lipotropic agents in atherosclerosis.- Bull. N.Y. Acad. Med. - 1952, 28, 279-293 .-
- 73.- GOFMAN (JW) and JONES (HB) .- Obesity, fat metabolism and cardiovascular disease.- Circulation - 1952, 5, 514-517 .-
- 74.- GOFMAN (JW), JONES (HB), LINDGREEN (FT), LYON (TP), ELLIOTT (HA) and STRISOWER (B) .- Blood lipids and human atherosclerosis.- Circulation - 1950, 2, 161-178 .-
- 75.- GOFMAN (JW), JONES (HB), LYON (TP), LINDGREEN (FT) .- Blood and human atherosclerosis.- Circulation - 1952, 5, 119 .-
- 76.- GOFMAN (JW), LINDGREEN (FT), ELLIOTT (HA), MANTZ (W), HEWITT (J), STRISOWER (B) and HERRING (V) .- The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis.- Science - 1950, 111, 166-171 .-
- 77.- GOFMAN (JW), LINDGREEN (FT), JONES (HB), LYON (TP) and STRISOWER (B) .- Lipoproteins and atherosclerosis.- J. Gerontol.- 1951, 6, 105-119 .-
- 78.- GOFMAN (JW), RUBIN (L), Mac GINLEY (JP) and JONES (HB) .- Hyperlipoproteinemia.- Amer. J. Med. - 1954, 17, 514-520 .-
- 79.- GOLDBLOOM (AA) and BOYD (LJ) .- Clinical studies in blood lipid metabolism. VII .- Serial lipid partitions during the first and sixth week periods in patients with acute myocardial infarction.- Bull. N.Y. Med. Coll. - 1952, 15, 103-120 .-
- 80.- GOLDBLOOM (AA) and EIBER (HB) .- Clinical studies in blood lipid metabolism. XI .- Clinical significant of the ratio phospholipid to total cholesterol (P/C ratio).- Bull. N.Y. Med. Coll. - 1953, 16, 32-45 .-
- 81.- GOLDBLOOM (AA) and EIBER (HB) .- Newer clinical and laboratory studies in the aged.- VI.- Serum lipids, lipoproteins, and atherogenic index in "normal" subjects 80-100 years of age.- J. Am. Geriat. Soc. - 1955, 3, 367-380.
- 82.- GOLDBLOOM (AA), EIBER (HD) and BOYD (LJ) .- Clinical studies in blood lipid metabolism.- VIII.- Disturbed-serum-lipid partitions in liver diseases with and without jaundice. - Amer. J. Digest. Diseases - 1953, 20, 354-361 .-

- 83.- GOLDBLOOM (AA), EIBER (HD) and BOYD (LJ) .- Clinical studies in blood lipid metabolism.- IX.- Effect of lipotropic agents on serum lipid partitions in fifty patients with generalized atherosclerosis : a three year studie.- Amer. J. Digest. Diseases - 1954, 21, 152-157 .-
- 84.- GOLDBLOOM (AA), EIBER (HB) and BOYD (LF) .- Blood lipid metabolism.- X.- Serum lipid partitions in metabolic diseases.- Amer. J. Gastroenterol. - 1954, 22, 27-41.-
- 85.- GOL'TSKENER (SL) .- Fat and lipids in the blood of atherosclerotic patients. Therap. Arkh. - 1954, 26, 83-84 .- in Abstracts 1955, 4.860 a .-
- 86.- GORDON (D), KOBERNICK (SD), Mac MILLIAN (GC) and DUFF (GL) .- Effect of cortisone on the serum lipids and on the developpment of experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit.- J. Exp. Med. - 1954, 99, 371-386 .-
- 87.- GOTTFRIED (SP), FRIEDMAN (NH), AKERSON (IB), POPE (RH) and MAURO (S) .- The relation between blood organic acid soluble phosphate fractions, citric acid, protein fractions, and lipid fractions in atherosclerotic heart diseases and in lipemias.- Circulation - 1954, 10, 271-276 .-
- 88.- GREENBERG (SU) and BRUGER (M) .- The effect of choline on the serum cholesterol and phospholipids in patients with coronary artery diseases.- Circulation - 1952, 6, 472 .-
- 89.- GREENBERG (SU) and BRUGER (M) .- Failure of choline therapy to alter serum lipids in patients with coronary artery diseases.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1953, 84, 87-88 .-
- 90.- GREENE (CH) .- Liver and biliary tract.- Arch. of Intern. Med. - 1950, 5, 743-788 .-
- 91.- GREENE (CH), HOLTZ (R) and LEAHY (E) .- Clinical value of determination of cholesterol esters of blood in hepatic diseases.- Arch. Intern. Med. - 1940, 65, 524 .-
- 92.- GRIFFITH (WH) and SWENDSEID (ME) .- Nutrition.- Ann. Review of Biochem. - 1956, 25, 548 .-
- 93.- GROEN (J) and coll.- The influence of nutrition, individuality, and various forms of stress on the serum cholesterol in sixty normal humans.- Voeding - 1952, 13, 556-587 .-
- 94.- GROSSMAN (MI) and STRUB (IH) .- Effect of heparin on fate of intraveinously administered fat emulsions in rats.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1954, 85, 356-359 .-
- 95.- HARTROFT (WS), RIDOUT (JH), SELLERS (EA) and BEST (CH) .- Atheromatous changes in aorte, carotid and coronary arteries of choline-deficient rats.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1952, 81, 384-393.-
- 96.- HENSCHEN (F) .- Geographic and historical pathology of arteriosclerosis.- J. Gerontol. - 1953, 8, 1-5 .-
- 97.- HEREMANS (MJ) .- Diagnostic différentiel des ictères par l'analyse discriminatoire de l'électrophorégramme des protéines.- Soc. Belg. Biol. Clin. - Scéance du 14 Avril 1956.-
- 98.- HIGGINSON (J) .- Arteriosclerotic heart disease among the Bantu of Joannesburg, South Africa.- IIèm. Congr. Mond. Cardiol.- Washington, 12-17 Sept. 1954.-
- 99.- HIGGINSON (J) and PEPLER (WJ) .- Fat intake, serum cholesterol concentration and atherosclerosis in the South-African Bantu.- II.- Atherosclerosis and coronary artery disease.- J. Clin. Invest. - 1954, 33, 1366-1371 .-

- 100.- HIRSCH (EF) and NAILER (R) .- Atherosclerosis.- III.- Fractionnal distribution of the esterified fatty acids of the blood lipids of rabbit with cream and cholesterol diets.- Arch. Pathol. - 1955, 59, 419-428.
- 101.- HORLICK (L) and DUFF (GL) .- Heparin in experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit.- Arch. Pathol. - 1954, 57, 417-424 .-
- 102.- HORLICK (L) and DUFF (GL) .- Heparin in experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit.- Arch. Pathol. - 1954, 57, 495-500 .-
- 103.- HORITA (A) and LOOMIS (TA) .- Influence of anticoagulants on formation and regression of experimental atherosclerosis.- J. Exp. Med. - 1954, 100, 381-390 .-
- 104.- HYMAN (AS) .- Heart disease in jungles of the South Pacific.- Ann. Int. Med. - 1945, 22, 639 .-
- 105.- IANNACCONE (A) .- Il rapporto colesterolo-fosfolipidi plasmatici nell'aterosclerosi diabetica.- Minerva Med.- 1954, 1, 688-690 .-
- 106.- ISCHLONDSKY (ND) .- Théories et faits dans l'évaluation de l'étiologie de la maladie coronarienne et leur signification thérapeutique et prophylactique.- Arch. Mal. Coeur - 1953, 46, 193-220.-
- 107.- JACKSON (RS) and WILKINSON (CF) .- The ratio between phospholipid and the cholesterol in plasma as an index of human atherosclerosis.- Ann. Intern. Med. - 1952, 39, 1162-1171 .-
- 108.- JACKSON (RS) and WILKINSON (CF) .- The phospholipid-cholesterol relationship in human plasma : its applications in the atherosclerosis problem.- J. Amer. Geriatrics Soc. - 1953, 1, 447-458 .-
- 109.- JONES (CA) .- Cholesterolemia .- Amer. J. Digest. Diseases - 1954, 21, 1022 .-
- 110.- JONES (CA) .- Clinical and laboratory studies of plasma lipids in obstructive jaundice and several types of hepatic diseases.- Amer. J. Digest. Diseases - 1942, 9, 1-13 .-
- 111.- KATZ (LB), RHODES (GJ), GEORGE (RS) and MOSES (C) .- Total serum cholesterol-lipid phosphorus ratio, and Sf 12-20 concentration in hypertension, diabetes and coronary artery disease.- Amer. J. Med. Sci. - 1953, 225, 120-128 .-
- 112.- KENNY (AP) .- Determination of cholesterol by Liebermann-Burchard reaction.- Biochem. J. - 1952, 52, 611-619 .-
- 113.- KEYS (A) .- "Giant molecules" and cholesterol in relation to atherosclerosis.- Bull. John Hopkins Hospital - 1951, 88, 5 .-
- 114.- KEYS (A) .- Cholesterol, "giant molecules" and atherosclerosis.- J.A.M.A. 1951, 147, 1514-1519 .-
- 115.- KEYS (A) .- The age trend of serum concentrations of cholesterol and of Sf. 10-20 (G) substances in adults.- J. Gerontol.- 1952, 7, 201-206 .-
- 116.- KEYS (A) and ANDERSON (JT) .- Relation of the diet to the development of atherosclerosis.- Symposium on atherosclerosis.- 1954, 181, 96-97 .-
- 117.- KEYS (A), ANDERSON (JT), FIDANZA (F), KEYS (MH) and SWAHN (B) .- Effects of diet on blood lipids in man, particularly cholesterol and lipoproteins.- Clin. Chem. - 1955, 1, 34-52 .-
- 118.- KEYS (A), FIDANZA (F), SCARDI (V) and BERGAMI (G) .- Trend of serum-cholesterol levels with age.- Lancet - 1952, 2, 209-210 .-

- 119.- KEYS (A), MICKELSEN (O), MILLER (EO), HAYES (ER) and TODD (RL) .-
The concentration of cholesterol in blood serum of normal man
and its relation to age.- J. Clin. Invest. - 1950, 29, 1347.-
- 120.- KEYS (A), VIVANCO (F), RODRIGUEZ-MINON (JL), KEYS (MH) and CASTRO-
MENDOZA (H) .- Studies on the diet, body fatness and serum cholesterol
in Madrid, Spain.- Metabolism - 1954, 3, 195-212 .-
- 121.- KINSELL (LW) .- Reduction of serum cholesterol with the use of diets high
in vegetable fat.- Modern Nutrition.- 1954, 7, 6-8 .-
- 122.- KINSELL (LW) and MICHAELS (C) .- Hormonal, nutritional-lipid relationship.-
Federation Proc. - 1955, 661-666 .-
- 123.- KINSELL (LW), MICHAELS (G), DEWIND (L), PARTRIDGE (J) and BOLING (L) .-
Serum lipids in normal and abnormal subjects.- Calif. Med. - 1953, 78,
5-10 .- in Abstracts 1953, 8.889 i .-
- 124.- KINSELL (LW), MICHAELS (GD), PARTRIDGE (JW), BOLING (L), BALCH (HE) and
COCHRANE (GO).- Effect upon serum cholesterol and phospholipids of diets
contening large amounts of vegetable fat.- J. Clin. Nutr. 1953, 1,
224-231 .-
- 125.- KINSELL (LW), PARTRIDGE (J), BOLING (L), MARGEN (S) and MICHAELS (G) .-
Dietary modification of serum cholesterol and phospholipid levels.-
J. Clin. Endocrinol and Metabolism - 1952, 12, 909-913.
- 126.- KORNERUP (M) .- Concentration of cholesterol, total fat and phospholipids
in serum of normal man. Report of a study with special reference to
sex, age and constitutional type.- Arch. Intern. Med. - 1950, 85,
398-415 .-
- 127.- KRITCHEVSKY (D), MOYER (AW), TESAR (WC), LOGAN (JB), BROWN (RA), DAVIES
(MC) and COX (HR) .- Effect of cholesterol vehicle in experimental
atherosclerosis.- Amer. J. Physiol. - 1954, 178, 30-32 .-
- 128.- KRITCHEVSKY (D), MOYER (AW), TESAR (WC), LOGAN (JB), BROWN (RA) and
RICHMOND (G) .- Squalene feeding in experimental atherosclerosis.-
Circulation Res. 1954, 2, 340-343 .-
- 129.- KIRTCEVSKY (D), MOYER (AW), TESAR (WC), LOGAN (JB), BROWN (RA) and
RICHMOND (G) .- Squalene feeding in experimental atherosclerosis.-
Arch. Biochem. Biophys. - 1953, 44, 241 .-
- 130.- KUMMEROW (FA) .- Relation between feeding and atherosclerosis.- J; Dayry
Sci. - 1955, 38, 1403-1404 .- in Abstracts 1956, 4326 f .-
- 131.- KUNKEL (HG), AHRENS (EH) and EISENMENGER (WJ) .- Application of turbidi-
metric methods for estimation of gamma-globulin and total lipid to
the study of patients with liver disease.- Gastroenterology - 1948,
11, 499-507 .-
- 132.- LABECKY (TD) .- Hyperchylomicronemia and hypercholesterolemia : their
correlation with clinical atherosclerosis.- J. Clin. Nutr. - 1955,
3, 132-140 .-
- 133.- LAMOTTE (M) .- Introduction à la Biologie Quantitative.- 1 volume,
Masson et Cie., édit., Paris, 1948 .-
- 134.- LEARY (T) .- Experimental atherosclerosis in rabbit compared with human
(coronary) atherosclerosis.- Arch. Pathol. - 1934, 17, 453-492 .-
- 135.- LEDERMAN (S) .- Notions pratiques de statistique à l'usage du corps
médical .- Concours Médical - 1956, 25, 1-64 .-

- 136.- LEMAIRE (A), COTTET (J) et LEDERMANN (S) .- Le syndrome bio-chimique de l'athérosclérose humaine .- Presse Méd. - 1956, 64 n° 49, 1129-1132 .-
- 137.- LEVER (WF), SMITH (PAJ) and HURLEY (NA) .- Effects of intravenous heparin on the plasma lipoprotein in primary hypercholesteremic xanthomatosis and idiopathic hyperlipemia.- Science - 1953, 118, 653-654.-
- 138.- LEVY (SV), SWANN (RL) .- Relationship of native heparin to clearing of an alimentary lipemia.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. -1953, 82, 553-556 .-
- 139.- LEWIS (L) and PAGE (IH) .- Electrophoretic and ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins of normal, nephrotic and hypertensive persons. - Circulation - 1953, 7, 707-717 .-
- 140.- LUNDBAEK (K) and PETERSEN (VP) .- Lipid composition of diabetic and non-diabetic coronary arteries.- Acta Med. Scand. - 1953, CXLIV, Fasc. 5, 354-359 .-
- 141.- MACHEBOEUF (M) et DELSAL (JL) .- Sur le dosage de très petites quantités de phosphore dans les matières organiques.- Bull. Soc. Chim. Biol. - 1943, 25, 116-120 .-
- 142.- MAHER (FT), SNELL (AM) and MANN (FD) .- Turbidimetric estimation of serum colloids in the differential diagnosis of hepatobiliary disease.- Gastroenterology - 1949, 12, 394 .-
- 143.- MALMROS (H) .- The relation of nutrition to health. A statistical study of the effect of the war-time on arteriosclerosis, cardiosclerosis, tuberculosis and diabetes.- Acta Med. Scand. - 1950, Suppl. 246, 137-153.-
- 144.- MAN (EB), KARTIN (BL), STANLEY (H), DURLACHER (F) and PETERS (JP) .- The lipids of serum and liver in patients with hepatic disease J. Clin. Invest. - 1945, 5, 623 .-
- 145.- MAN (EB) and PETERS (JP) .- Variations of serum lipids with age.- J. Lab. Clin. Med. - 1953, 41, 738-744.-
- 146.- MANN (GV) .- Federation Proc. - 1955, 14, 422 .- in 92 .-
- 147.- MANN (GV), ANDRUS (SB), Mc. NALLY (A) and STARE (FJ) .- Experimental atherosclerosis in Cebus monkeys.- J. Exp. Med. - 1953, 98, 195-218 .-
- 148.- MANN (GV) and STARE (FJ) .- Nutrition and atherosclerosis. Symposium on atherosclerosis.- 1954, 169, 78-80 .-
- 149.- MANN (GV), TEEL (K), HAYES (O), Mc. NALLY (A) and BRUNO (B) .- Exercise in the disposition of dietary calories. Regulation of serum lipoproteins and cholesterol levels in human subjects.- New Engl. J. Med. - 1955, 253, 348-355 .- in Abstracts 1956, 5979e.-
- 150.- MASTER (AM), DACK (S) and JAFFE (HL) .- Age, sex and hypertension in myocardial infarction due to coronary occlusion.- Arch. Intern. Med. - 1939, 64, 767-786 .-
- 151.- MATHIEU (L), FAIVRE (G), PERNOT (C) et COLLESSON (L) .- Les valeurs des constituants lipidiques du sérum et du rapport phospholipides/cholestérol chez les athéroscléreux, les sujets normaux et les hépatiques. Influence de l'alimentation.- IIème. Congr. Europ. de Cardiol. - Stockholm, 1956 .-
- 152.- MATHIVAT (PA) .- La fonction biliaire chez les ictériques.- Thèse de Médecine, Paris 1939 .-
- 153.- MAYER (GA), GONNEL (WF), De WOLFE (M.S.) and BEVERIDGE (JMR).- Amer. J. Nutr., 1954, 2, 316-322 .- in 26.-

- 154.- Mac MILIAN (GC), WHITESIDE (JH) and DUFF (GL) .- Effect of undernutrition on cholesterol atherosclerosis in the rabbit.- J. Exp. Med. - 1954, 99, 261-274 .-
- 155.- MORRISON (LM) .- Arteriosclerosis. Recent advances in the dietary and medicinal treatment.- J. Amer. Med. Ass. - 1951, 145, 1232-1236 .-
- 156.- MORRISON (LM) .- Diet and atherosclerosis.- Ann. Intern. Med.- 1952, 37, 1172-1180 .-
- 157.- MORRISON (LM) and GONZALEZ (WF) .- Effect of choline as lipotropic agent in treatment of human coronary atherosclerosis.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1950, 73, 37-38 .-
- 158.- MORRISON (LM), STEVENS (M), WOLFSON (E) and GONZALEZ (P) .- Response to lipotropic agents.- I.- Lipogram studies in coronary atherosclerosis.- Angiology - 1953, 4, 123-129.-
- 159.- MORRISON (LM), STEVENS (M), WOLFSON (E) and GONZALEZ (P) .- Response to lipotropic agents.- II.- Serum phospholipid-cholesterol ratios in coronary atherosclerosis.- Angiology - 1953, 4, 130-133 .-
- 160.- MORRISON (LM), WOLFSON (E) and BERLIN (P) .- The serum phospholipid-cholesterol ratio as a test for coronary atherosclerosis.- J. Lab. Clin. Med. - 1952, 39, 550-555 .-
- 161.- MORRISON (LM), ZWEIERLEIN (M) and WOLFSON (E) .- The cholesterol-phospholipid ratio as a test for atherosclerosis.- Circulation - 1950, 2, 475 .-
- 162.- MOSES (C) .- Effect of oral inositol phosphatide on development of experimental atherosclerosis.- Geriatrics - 1954, 9, 325-326 .-
- 163.- MOSES (C) .- Development of atherosclerosis in dogs with hypercholesterolemia and chronic hypertension.- Circulation Res.- 1954, 2, 243-247 .-
- 164.- MOSES (C), RHODES (GL), LEATHAM (E) and GEORGE (RS) .- Effect of cholesterol feeding during pregnancy on blood cholesterol levels and placental vascular lesions.- Circulation - 1952, 6, 103-105 .-
- 165.- NICHOLS (CW), SIPERSTEIN (MD) and CHAIKOFF (IL) .- Effect of dihydrocholesterol (cholestanol) administration on plasma cholesterol and atherosclerosis in the rabbit.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1953, 83, 756-758 .-
- 166.- NIKKILA (EA) and HAAHTI (E) .- On the mechanism of the heparin-induced lipemia clearing reaction.- Acta Chem. Scand. - 1954, 8, 263-264 .-
- 167.- OKEY (R) and STEWART (D) .- Diet and blood cholesterol in normal women.- J. Biol. Chem. 1933, 99, 717 .-
- 168.- OLIVER (MF) and BOYD (GS) .- The plasma lipids in coronary artery disease. Brit. Heart J. - 1953, 15, 387-392 .-
- 169.- OLIVER (MF) and BOYD (GS) .- The clearing by heparin of alimentary lipemia in coronary artery disease.- Clin. Sci. GB - 1953, 12, 293-298 .-
- 170.- OLIVER (MF) and BOYD (GS) .- Serum lipoprotein patterns in coronary sclerosis and associated conditions.- Brit. Heart J. - 1955, 17, 299-302 .-
- 171.- OPDYKE (DF), ROSENBERG (A) SILBER (R), OTT (WH) and SIEGEL (H) .- Effect of chronic injection of a heparin complex on aortic atherosclerosis in cholesterol-fed-chickens.- J. Lab. Clin. Med. - 1955, 45, 270-273 .-

- 172.- PAGE (IH) and BROWN (HB) .- Induced hypercholesterolemia and atherogenesis.- Circulation - 1952, 6, 681-687 .-
- 173.- PATERSON (JC), CORNISH (BR) and ARMSTRONG (EC) .- Lipids of serum in human atherosclerosis.- Circulation - 1956, 13, 224-234 .- in Abstracts 1956, 4373 g.-
- 174.- PEEL (AAF) .- Age and sex factors in coronary artery disease.- Brit. Heart J. - 1955, 17, 319-326 .-
- 175.- PETERS (JP) and MAN (EB) .- Interrelations of serum lipids in normal persons.- J. Clin. Invest. - 1943, 22, 707-714 .-
- 176.- PETERSEN (VP) .- Individual plasma phospholipids in acute hepatitis.- Acat Med. Scand. - 1953, 144, 333-344 .-
- 177.- PETERSEN (VP) .- Individual plasma phospholipids in obstructive jaundice.- Acta Med. Scand. - 1953, 144, 345-353 .-
- 178.- PETERSON (JE) and HIRST (AE) .- Studies on the relation of diet, cholesterol, and atheroma in chickens.- Med. Arts Sci.- 1952, 6, 82-85.-
- 179.- PIERCE (FT), and GOFMAN (JW) .- Lipoproteins, liver disease and atherosclerosis.- Circulation - 1951, 4, 25-28 .-
- 180.- PIERCE (FT), KIMMEL (JR) and BURNS (TW) .- Lipoproteins in infectious and serum hepatitis.- Metab. Clin. and Exp. - 1954, 3, 228-239 .-
- 181.- POLLAK (OJ) .- Successful prevention of experimental hypercholesteremia and cholesterol atherosclerosis in the rabbit.- Circulation - 1953, 7, 696-701 .-
- 182.- POLONOVSKI (M) .- Biochimie Médicale.- 1 volume, Masson et Cie. édit., Paris, 1951 .-
- 183.- POLONOVSKI (M) .- Pathologie chimique.- 1 volume, Masson et Cie. édit., Paris, 1952 .-
- 184.- POMERANZE (J), BEINFELD (WH) and CHESSIN (M) .- Serum lipid and fat-tolerance studies in normal, obese and atherosclerotic subjects.- Circulation - 1954, 10, 742-746 .-
- 185.- POMERANZE (J), BOYD (LJ) and GOLDBLOOM (AA) .- Clinical studies in geriatrics.- I.- Serum lipid partitions.- Arch. Intern. Med. - 1953, 91, 740-743 .-
- 186.- POMERANZE (J) and CHESSIN (M) .- Decholesterolizing agents.- Amer. Heart J. - 1955, 49, 262-266 .-
- 187.- RAVAUULT (PP), PONT (M) et TRAEGER (J) .- Cholesterol et athérome.- Rev. Lyon. Med. - 1952, 1, 355-369 .-
- 188.- RAVERA (M) and BONZANO (G) .- Action of choline on aortic changes, induced experimentally by a high-cholesterol diet.- Inform. Med. - 1951, 5, 303-311 .- Excerpta Medica, Sect. 5, 7, 111, 1954 .-
- 189.- REUBI (F) .- L'extractibilité des lipides du sérum par l'éther chez les hépatiques.- Helv. Med. Acta - 1947, 14, 508-511 .-
- 190.- REUBI (F) .- Les quotients lipidiques du sérum chez les hépatiques.- Helv. Med. Acta - 1948, 15, 191-262 .-
- 191.- REUBI (F) .- Influence du foie sur la constitution des lipoprotéines sériques.- Helv. Med. Acta - 1948, 15, 262-280 .-
- 192.- ROEN (PB), TOWNSEND (EW) and PERRY (JW) .- Heredity in arteriosclerosis.- Circulation - 1951, 4, 471 .-
- 193.- ROSENTHAL (SR) .- Studies in atherosclerosis.- Arch. Pathol. - 1934, 18, 473, 660, 827 .-
- 194.- SABETAY (Y) et SANDOR (G) .- Différence entre certaines populations européennes et les habitants des Etats-Unis au point de vue des lipides sanguins.- Bull. Acad. Nat. Med. Paris - 1953, 137, 248-249 .-

- 195.- SALOTTO (B) y LUSIANI (GB) .- Ulteriore contributo allo studio di diete iperlipiche in conigli con aterosclerosi sperimentale.- Arch. Sci. Med. Ital. - 1954, 98, 121-129 .-
- 196.- SARLES (H) et JUGY (F) .- Maladie de Hanot.- Marseille Med. - 1955, 1, 21-47 .-
- 197.- SAVY (P) .- Traité de thérapeutique clinique.- 1 volume, Masson et Cie. édit., Paris, supplt. 1955 .-
- 198.- SCHWARTZ (D) .- Méthode statistique et Diagnostic médical .- Presse Méd. - 1956, 74, 1697 .-
- 199.- SIMMS (HS) .- A review of research on lipofanogens and antilipofanogens.- J. Gerontol. - 1951, 6, 159-162 .-
- 200.- SIMMS (HS), HARRISON (CR) and BEST (RB) .- Cholesterol and antilipofanogen in arteriosclerosis.- J. Gerontol. - 1954, 9, 133-141 .-
- 201.- SIPERSTEIN (MD), NICHOLS (CW) and CHAIKOFF (IL) .- Prevention of plasma cholesterol elevation and atheromatosis in the cholesterol-fed bird by the administration of dihydrocholesterol.- Circulation - 1953, 7, 37-41 .-
- 202.- SIPERSTEIN (MD), NICHOLS (CW) and CHAIKOFF (IL) .- Effects of ferric chloride and bile on plasma cholesterol and atherosclerosis in the cholesterol-fed bird.- Science, - 1953, 117, 386-389 .-
- 203.- SNAPPER (I) .- Chinese lessons to western medicine.- N.Y. Inter-Science Press. - 1941, 160 .-
- 204.- SNAPPER (I) .- Nutrition and nutritional diseases in the Orient.- Advances Int. Med. - 1947, 2, 577 .-
- 205.- SOBRINHO-SIMOES (M) .- Sur l'action de l'héparine dans la clarification du plasma.- C. R. Soc. Biol. - 1953, 147, 1840-1842 .-
- 206.- STAMLER (J) .- Endocrine influences on lipid metabolism and atherosclerosis.- Proc. Inst. Med. Chicago - 1954, 20, 17-18 .- in Excerpta Med., Sect. 3, 8, 330, 1954 .-
- 207.- STAMLER (J) and KATZ (LN) .- Effects of cortisone, hydrocortisone and corticotropin on lipemia, glycemia and atherogenesis in cholesterol-fed chicks.- Circulation - 1954, 10, 237-246 .-
- 208.- STAMLER (J), PICK (R) and KATZ (LN) .- Prevention of coronary atherosclerosis by estrogen-androgen administration in the cholesterol-fed chick.- Circulation Res. - 1953, 1, 94-98 .-
- 209.- STAMLER (J), PICK (R) and KATZ (LN) .- Estrogen prophylaxis of cholesterol-induced coronary atherogenesis in chicks given adrenal corticoids or adrenocorticotropic hormone (ACTH).- Circulation - 1954, 10, 247-250 .-
- 210.- STAMLER (J), PICK (R) and KATZ (LN) .- Inhibition of cholesterol-induced coronary atherogenesis in the egg-producing hen.- Circulation - 1954, 10, 251-254 .-
- 211.- STEINER (A) .- Diet and atherosclerosis, with special reference to coronary arteriosclerosis.- J. Kentucky State Med. Soc. - 1953, 51, 359-362 .- in Abstracts 1953, 12596 g .-
- 212.- STEINER (A), KENDALL (FE) and MATHERS (J) .- The abnormal serum lipid pattern in patients with coronary atherosclerosis.- Circulation - 1952, 5, 605-608 .-
- 213 .- STEINER (PE) .- Necropsies on Okinawans.- Arch. Pathol. - 1946, 42, 359 .-
- 214.- STROM (A) and JENSEN (RA) .- Mortality from circulatory diseases in Norway 1940-1945.- Lancet - 1951, 1, 126-129 .-

- 215.- SWANSON (P), LEVERTON (R), GRAM (MR), ROBERTS (H) and PESEC (I) .- Blood values in women : cholesterol.- J. Gerontol.- 1955, 10, 41-47.-
- 216.- TAYEAU (F) .- La stabilité des lipides sériques chez les cholalémiques.- Bull. Ass. Et. Physio-Path. Foie et Nutr. - 1949, 10, 50-57 .-
- 217.- TAYEAU (F) .- Les lipides dans l'exploration fonctionnelle hépatique.- Sem. Hop. Paris - 1951, 22, 3702-3708 .-
- 218.- TAYEAU (F) .- Quelques aspects physico-chimiques et physio-pathologiques du cholestérol sérique.- Exposés annuels de Biochimie Médicale.- 1954, Série XVII, 213-249.-
- 219.- THANNHAUSER (SJ) and MAGENDANTZ (H) .- The different clinical group of xanthomatous diseases : a clinical physiological study of 22 cases.- Ann. Intern. Med. - 1938, 11, 1662 .-
- 220.- VAGUE (J) .- Quelques notions sur le métabolisme des lipides en physio-pathologie hépatique.- Marseille Med. - 1955, 1, 1-13 .-
- 221.- VAGUE (J) .- Valeur clinique et traitement des hypercholestérolémies.- Marseille Med. - 1955, 6, 336-349 .-
- 222.- VULTERINI (S), VERGATI (A), and CONSTANTINI (G) .- Hypercholesterolemia as a factor in arteriosclerotic disease and gerontoxon. - Il Policlinico (Sez. Prat.) - 1951, 58, 1565-1573 .- in Excerpta Med. - Sect. 5, 7, 110-111, 1954 .-
- 223.- WALKER (ARP), ARVIDSON (UB) .- Fat intake, serum cholesterol concentration and atherosclerosis in the South-African Bantu.- J. Clin. Invest. - 1954, 33, 1358-1365 .-
- 224.- WANG (CI), SCHAEFFER (LE), DRACHMAN (SR) and ADLERSBERG (D) .- Plasma lipid partition of the normal and cholesterol-fed rabbit.- J. Mt. Sinai Hosp. - 1954, 21, 19-25 .- in Abstracts, 1954, 10169 a .-
- 225.- WEIL (L) and RUSSEL (M) .- Studies on plasma phosphatase activity and on blood phospholipids in rats with obstructive jaundice.- J. Biol. Chem. - 1942, 144, 307-314 .-
- 226.- WILENS (SI) .- Resorption of arterial atheromatous deposits in wasting disease.- Amer. J. Pathol. - 1947, 23, 793 .-
- 227.- WILKINSON (CF), BLECHA (E) and REIMER (A) .- Is there a relation between diet and blood cholesterol ? .- Arch. Intern. Med. - 1950, 85, 389-397 .-
- 228.- WILKINSON (CF), BOYL (E), JACKSON (RS) and BENJAMIN (MR) .- Effect of varying the intake of dietary fat and the ingestion of sitosterol on lipid and lipoproteins fractions of human serum.- Metab. Clin. and Exp. - 1955, 4, 302-309 .-
- 229.- WOLFFE (JB), HYMAN (AS), PLUNGIAN (MB), DALE (AD), Mac GINNIS (GE) and WALKOV (MB) .- Studies in experimental atheromatosis. Atheromatosis and hepato-atherosis in geese. Possible reversibility and clinical implications.- J. Gerontol. - 1952, 7, 13-23 .-
- 230.- WUEST (JH), DRY (TS) and EDWARDS (JE) .- The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally cophorectomized women.- 1953, 7, 801-809 .-
- 231.- YATER (WM), TRAUMA (H), BROWN (WG), FITZGERALD (PP), GISLER (MA) and WILCOX (BB) .- Coronary artery disease in men 18-39 years of age. Report of 866 cases, 450 with necropsy examinations.- Amer. Heart J. - 1948, 36, 334-372, 481-526, 683-722 .-

- 232 .- ZILVERSMIT (OB), CANDLESS (EL) and SHORE (ML) .- Phospholipid metabolism in various tissue of cholesterol-fed rabbits.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1955, 89, 48-51 .-
- 233 .- ZILVERSMIT (OB), SHORE (ML) and ACKERMAN (RF) .- The origin of aortic phospholipid in rabbit atheromatosis.- Circulation - 1954, 9, 581-585 .-

TABLE DES MATIERES

[illegible]

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION.-</u>	15
<u>1ère. PARTIE.- LIPEMIE, CHOLESTEROLEMIE, PHOSPHOLIPEMIE et RAPPORT PHOSPHOLIPIDES / CHOLESTEROL chez les différents sujets.</u>	
A.- Sujets normaux	18
B.- Sujets athéromateux	26
C.- Sujets hépatiques	36
<u>2ème. PARTIE. - EXPOSE DES METHODES DE CALCUL STATISTIQUE UTILISEES.</u>	
A.- Groupement et présentation des données numériques	47
1. Distribution de fréquences	47
2. Histogrammes	49
3. Paramètres des distributions de fréquences	56
B.- Interprétation statistique des données numériques	59
1. Comparaison des moyennes de deux échantillons	60
2. Comparaison des variances de deux échantillons	62
3. Analyse de la variance	64
4. Etude des corrélations	81
<u>3ème. PARTIE.- RECHERCHES PERSONNELLES .</u>	
A.- Méthodes analytiques	90
1. Dosage des lipides totaux	90
2. Dosage du cholestérol	91
3. Dosage des phospholipides	92
B.- Groupement des sujets	93
C.- Etude statistique des résultats en fonction de l'état pathologique	96
1. Histogrammes	97
2. Moyennes arithmétiques	104
3. Paramètres des distributions de fréquences	108
4. Analyse de la variance	112
5. Comparaison des groupes deux à deux	114
D.- Etude de l'influence du sexe et de l'âge	120
1. Influence du sexe	121
2. Influence de l'âge	126

E.- Etude statistique des résultats en fonction de l'état nutritionnel	130
1. Histogrammes	134
2. Moyennes arithmétiques	138
3. Paramètres des distributions de fréquences	139
4. Analyse de la variance	144

F.- Etude de la corrélation phospholipides - cholestérol	147
1. Diagrammes de dispersion	148
2. Coefficient de corrélation	150
3. Droites de régression	152

<u>CONCLUSION.-</u>	157
---------------------	-----

<u>TABLEAUX DES RESULTATS DES DOSAGES.-</u>	160
---	-----

<u>BIBLIOGRAPHIE.-</u>	170
------------------------	-----

Vu

NANCY, le 28 Décembre 1956

Le Président de Thèse,

F. KAYSER

Vu et approuvé

NANCY, le 28 Décembre 1956

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie

F. KAYSER

Vu et permis d'imprimer,

NANCY, le 2 Janvier 1957

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université,

G. MAYER

